

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

423

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude ROUSSELET

Né le 8 mai 1936, à Autun (Saône-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 1964

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA FUSAFUNGINE
EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Président : M. AUBRY, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : ROUSSELET

Prénom : JEAN-CLAUDE

Date de Soutenance : 14 Mai 1964

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

ROUSSELET (JEAN-CLAUDE)
— Contribution à l'étude de
la fusafungine en oto-rhino-
laryngologie. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1964, in-8°,
83 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1964, N°).

ROUSSELET (JEAN-CLAUDE)
— Contribution à l'étude de
la fusafungine en oto-rhino-
laryngologie. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1964, in-8°,
83 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1964, N°).

ROUSSELET (JEAN-CLAUDE)
— Contribution à l'étude de
la fusafungine en oto-rhino-
laryngologie. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1964, in-8°,
83 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1964, N°).

ROUSSELET (JEAN-CLAUDE)
— Contribution à l'étude de
la fusafungine en oto-rhino-
laryngologie. — Paris, Imp.
R. Foulon et Cie, 1964, in-8°,
83 p., 5 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1964, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1964

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude ROUSSELET

Né le 8 mai 1936, à Autun (Saône-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 1964

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA FUSAFUNGINE
EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Président : M. AUBRY, Professeur

I M P R I M E R I E

R. FOULON & C^{ie}

29, RUE DEPARCIEUX, 29

PARIS — 1964

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAU D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HELUYER (G.), LAROCHE (G.), L (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHEL (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique ..	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Éducation physique et aux sports ..	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale ..	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven. ..	BOYER (J.)
Médecine du Travail ..	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBER (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire ..	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée ..	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLOVOSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (I.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiolog. (Broussais) ..	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) ; - <i>Cochin</i> : LEGER (G.) ; - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) ; - <i>Pitié</i> : CORDIER (L.) ; - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) ; - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) ; - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca) ..	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) ..	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) ..	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..	CASTAIGNE (P.)

Quelques :	MM.
Médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (P.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : MARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).	
Hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (Ch.)
Médecine infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Médecine propédeutique (Broussais) ..	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Médecine sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..	DEROT (M.)
Neuro-chirurgie (Pitié) ..	DAVID (M.)
Neurolog. (Salpêtrière) ..	GARCIN (R.)
Obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).	
Obstétricale et gynécol. (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Ophthalmol. (Hôtel-Dieu) ..	RENARD (G.)
» (Cochin) ..	OFFRET (G.)
Oto-rhino-laryngologie (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul) ..	N...
— pneumo-physiologie (Laennec) ..	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière) ..	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
— toxicologique ..	GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin) ..	ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale ..	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique ..	JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker) ..	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau) ..	N...

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)	Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.)	Rhumatologie DELBARRE (F.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	MADURO (R.)	
Pneumo-Phtisiologie . . .	KREIS (B.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Pathologie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).	Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).
Pathologie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) pr. s. ch. MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch.; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).	Histologie : MM. COUJARD (R.), p. s. ch.; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).
Physiologie : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).	Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).
Bactériologie : MM. BARBIER (P.); pr. s. ch.; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).	Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).
Chimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), m. conf.; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), pr. s. ch.; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).	Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).
Physiologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).	Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHTER (G.); SEBAOUN (J.).
Physiologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), pr. s. ch.	Médecine légale : MM. BOURGUIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).
Pathologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).	Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).
Pathologie : M. HATT (P.-Y.).	Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).
Dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).	Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBOLLETT (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).
Electro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), m. conf.; LEDOUX-LEBARD (G.).	Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBÉY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOUBROUTSKY (M ^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).
Embryologie : M. ROUX (Ch.).	Ophtalmologie : M ^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (J.).
	Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).
	Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SÉRGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LEPEL (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGÉ (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURRY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.)

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.) GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.)

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.) *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.)

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHI (D.); FLAVIGNY (H.)

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRI (J.); MICHEL (J.-R.)

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.)

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.) FLEURY (R.); GRELLET (M.)

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.) LABET (R.); MARCHE (J.)

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.)

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.)

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.)

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.)

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.)

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.)

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.)

Clinique urologique : M. KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

Professeur de la Chaire d'Oto-Rhino-Laryngologie
de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

*En hommage respectueux à l'honneur
qu'il nous fait d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MESSIEURS LES MEMBRES
DE NOTRE JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR MASSON
Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux Militaires
Expert O.R.L.

*A qui nous exprimons notre plus vive
reconnaissance pour nous avoir inspiré le
sujet de cette thèse.*

*En remerciement des nombreux conseils
et abondants travaux dont il nous a fait
bénéficier pendant son élaboration.*

AUX LABORATOIRES SERVIER

Vifs remerciements.

INTRODUCTION

Depuis A. FLEMING, la place croissante des thérapeutiques antibiotiques en pathologie infectieuse, justifiée par la remarquable action de ces produits et leur faible toxicité en général, a conduit à la recherche d'un nombre sans cesse grandissant de ces substances. On eut tôt fait de découvrir cependant deux principaux inconvénients à leur emploi :

1° Leur relative spécificité antimicrobienne d'une part, défaut majeur dans nombre d'affections où l'on doit lutter contre une flore polybactérienne variée.

2° Et surtout l'apparition de phénomènes de résistance auxquels jusqu'ici aucun antibiotique n'a échappé.

Si les progrès techniques réalisés en laboratoire ont conduit à la mise au point d'antibiotiques à spectre large, dont l'introduction par voie générale n'est d'ailleurs pas tout à fait sans danger, il a été jusqu'à présent impossible d'éviter qu'au bout de quelques années d'usage, la plupart des germes développent une résistance contre le produit auquel ils ont été soumis. Sélection d'espèces naturellement résistantes ou adaptation antagoniste des individus primitivement sensibles, quoi qu'il en soit, ce phénomène étant par bonheur lui aussi spécifique, il faut pouvoir disposer de nouveaux antibiotiques afin de « contourner l'obstacle » et de prendre le relais des anciennes médications. Il est d'ailleurs permis d'espérer qu'après un abandon provisoire, ces substances retrouvent ainsi, ultérieurement, toute leur activité.

Avec sa pathologie « dominée par l'infection », le domaine de l'oto-rhino-laryngologie offre un vaste champ d'application à l'étude des antibiotiques et pour juger de leur efficacité. La flore nasale, en particulier, autrefois dominée par le staphylocoque, a subi d'importantes modifications en quinze ans d'emploi d'anti-infectieux modernes. J. LUSTIG a bien mis en évidence le déclin progressif du règne du staphylocoque qui, responsable en 1952 de 83 % des affections

nasales, n'entraîne plus actuellement qu'un bien moindre pourcentage de celles-ci, tandis que le streptocoque gagne peu à peu du terrain, passant dans le même temps de 4 à 44 %.

On sait, en outre, l'importance du carrefour rhino-pharyngé comme porte d'entrée de l'infection et les nombreux modes de propagation possibles vers les sinus frontaux et maxillaires, vers l'oreille moyenne, vers le larynx et l'arbre trachéo-bronchique. C'est bien souvent par une angine que se manifeste d'abord le streptocoque et c'est au pharynx, à l'amygdale qu'il faut l'atteindre pour préserver les articulations ou les valvules cardiaques, ou encore le rein.

Mais ici, comme ailleurs, le vieux principe *Primum non nocere* impose à la thérapeutique de respecter certaines nécessités physiologiques et de ne pas faire courir au malade des risques supérieurs à ceux qu'il doit à l'affection dont il souffre. Rappelons le rôle essentiel des mouvements ciliaires qui « balayent » véritablement germes et impuretés des fosses nasales vers les régions les mieux armées pour les détruire (MADURO et CHEVANCE), le rôle de la vaso-motricité des cornets si particulier à cette muqueuse qu'il a pu faire parler d'un

« cycle nasal vaso-moteur propre à chaque individu » (FLOTTE).

D'autre part, la complexité des cavités à traiter et la difficulté d'accès de certaines régions posent des problèmes qui n'ont trouvé que récemment une solution satisfaisante. Car, plus peut-être en O.R.L. que dans toute autre spécialité, s'impose l'application ou l'introduction locale du principe antibiotique. Comme le notent APPAIX, NICOLAI et HARTE :

« La possibilité d'une action locale directe accroît les chances d'activité d'une substance. »

L'instillation nasale, abondamment utilisée, présente l'avantage d'apporter une dose importante de produit et c'est une administration logique. Mais ce procédé n'est pas sans risque ni imperfection. Les excipients huileux, longtemps employés, engluent souvent les cils vibratils, supprimant du même coup un important moyen de défense de l'organisme.

« Les antibiotiques généraux utilisés par voie locale peuvent en outre entraîner des accidents de sensibilisation, en particulier une redoutable rhinite vaso-motrice, et créer des résistances directes et croisées. » (J. BOUCHE et Ch. FRÈCHE.)

La mise du produit au contact des cavités closes : sinus, oreilles, sa pénétration jusqu'au larynx et à la trachée sont également malaisées, sinon impossibles par ce moyen. Le badigeonnage, encore, par son risque de traumatisme, outre qu'il n'est guère apprécié par le

malade — surtout enfant — semble de plus en plus à abandonner. La diffusion du produit y est souvent restreinte et le manipulateur n'échappe guère à la projection de particules riches en germes pathogènes. L'aérosol apparaît à présent comme

« un moyen d'introduction médicamenteuse incomparable » (PORTMANN et GRIMALDI).

L'aérosolisation, en effet, par voie nasale ou orale, permet d'atteindre les régions les plus reculées, notamment l'arbre trachéo-bronchique, et assure une excellente diffusion du principe actif par sa dissémination en très fines gouttelettes, tapissant véritablement et régulièrement la muqueuse. On élimine également par ce procédé toute manipulation traumatisante, ce qui est d'un agrément certain pour le malade et une sûreté pour le praticien.

C'est dans l'esprit de toutes ces considérations que se présente la FUSAFUNGINE. Antibiotique de relais et d'appoint, au spectre large, suffisant bien souvent à lui seul à assurer la guérison complète, de très faible toxicité, d'emploi local et strictement local, limitant au maximum les risques d'allergie et de résistance directe ou croisée, assez nouveau pour n'avoir encore provoqué aucune mithridatisation des germes, sa présentation commercialisée récemment sous forme d'aérosol portatif * en augmente l'efficacité et en facilite l'administration. Ce produit, dont on a maintenant une dizaine d'années d'expérience et de mise au point, et plusieurs centaines d'observations, présente, outre son activité bactéricide et bactériostatique, de précieuses et originales propriétés anti-inflammatoires. Enfin, son association au benzododécinium,

« chimiothérapie locale de haute efficacité, depuis longtemps reconnue, ne gêne en rien ses effets, et en augmente même considérablement les vertus, par un pouvoir plus efficace et plus large sur le spectre antibiotique » (H. MASSON).

Nous avons voulu tenter de dresser un bilan actuel de l'utilisation de ce produit dont les caractéristiques et l'originalité sont, à coup sûr, d'un réel intérêt.

Notre étude a trouvé ses fondements et sa substance dans la longue et incomparable expérience de plus de dix années qu'en possède le Docteur H. MASSON, spécialiste O.R.L., expert près la Cour d'Appel de Paris, qui a bien voulu nous faire bénéficier de ses travaux et pour lequel notre gratitude est extrême. Nous avons largement fait notre profit des recherches sur l'utilisation de la Fusafun-

(*) Locabiotol pressurisé (Laboratoires Servier).

gine et des aérosols en O.R.L., conduites avec une particulière autorité par le Professeur agrégé R. MASPETIOL. Nous avons emprunté la partie pharmacologique et toxicologique à l'étude minutieuse de T. BALÉA, expert pharmacologue de la Faculté de Médecine de Paris, et aux très remarquables expériences du Professeur agrégé SCHMITT, par lesquelles l'activité anti-inflammatoire de la Fusafungine a pu être mise en évidence et située quantitativement par rapport aux dérivés corticoïdes et salicylés.

L'étude clinique a trouvé son abondante illustration d'abord et surtout dans les très nombreuses observations du Docteur H. MASSON et du Professeur R. MASPETIOL, mais encore dans celles qu'a décrites et analysées avec la plus grande compétence le Docteur G. JOST, spécialiste et assistant des Hôpitaux de Paris, expert O.R.L., dans les essais cliniques scientifiquement tentés par A. APPAIX, N. NICOLAI et HARTER, et dans les très complètes et très rigoureuses applications de P. BAGOT et C. GUÉRIN. L'expérience du Docteur J.-J. PIQUET, à Lille, dans l'usage de la Fusafungine en pathologie nasale et aux premiers âges de la vie, nous a été extrêmement précieuse, ainsi que l'expérimentation hospitalière de six mois réalisée, à Bordeaux, dans le Service du Professeur M. PORTMANN. Nous nous sommes également inspirés de l'expertise pneumologique du Professeur SADOUL, à l'Hôpital Maringer de Nancy.

Enfin, nous remercions tout particulièrement les Laboratoires SERVIER, dont l'aide efficace s'est manifestée dans tous les domaines, et sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé.

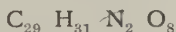
Après avoir rappelé les caractéristiques chimiques, pharmacologiques et toxicologiques de la Fusafungine, nous rapporterons les résultats cliniques enregistrés et tenterons de définir la place de cette médication.

CHAPITRE 1

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE — HISTORIQUE

La Fusafungine n'est pas à proprement parler de découverte récente, puisque I. HINCKY en publie, dès 1944, une étude dans la *Gazette Médicale de France*. Isolé pour la première fois en France par M.-J. GUÉRILLOT, Mme A.-J. GUÉRILLOT-VINET, L. GUYOT et J. MONTÉGUT, cet antibiotique d'origine fongique est élaboré dans son milieu de culture par un *Fusarium lateritium* Wi (souche 437).

De formule brute :



de poids moléculaire 555, c'est un corps cristallisé pur, à la couleur blanche ou tirant sur le jaune, à l'odeur faible. Son goût très amer a pu être complètement transformé dans les dernières préparations (314 S) par l'adjonction d'essences aromatiques. Produit organique, il ne se dissout que dans les solvants organiques : alcools, glycols ; il est liposoluble mais insoluble dans l'eau. Par sa grande stabilité, la Fusafungine tolère sans inconvénient la stérilisation par la chaleur et se conserve fort bien à l'état sec ou en solution huileuse.

Hydrolysée par l'acide chlorhydrique, elle libère deux acides aminés : la N-méthyl-valine et la N-méthyl-leucine ou isoleucine.

Rappelons en quelques mots les principales caractéristiques du benzododécinium qui en complète l'action et sert de base à l'excipient : c'est un antiseptique de surface, ammonium quaternaire, bactériostatique à faible concentration qui devient bactéricide par pénétration à travers la membrane cellulaire à forte concentration. (E.I. VALKO et A.-S. DUBOIS, M.-T. DYAR). Ce sont les perturbations métaboliques engendrées chez les bactéries : inhibition de la glycolyse et des phénomènes d'oxydo-réduction, qui provoqueraient l'autolyse progressive de la cellule (R.D. HOTCHKISS).

Dans l'excipient de la préparation 314 S qui a été employée assez uniformément dans le cadre de ces travaux, on trouve encore : la

saccharine, édulcorant de saveur sucrée ; l'essence de Néroli et l'essence composée, aux agréables parfums et deux solvants de la Fusafungine, l'alcool éthylique à 95° et le myristate d'isopropyle, liquide huileux incolore, très stable, que les tissus tolèrent bien. Enfin, pour propulser l'aérosol d'antibiotique, la préparation comporte du dichlorodifluoro-méthane ou fréon 12, gaz incolore, d'odeur faible et agréable, ininflammable, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, employé comme agent nébulisateur grâce à ses propriétés thermo-dynamiques.

Voici la formule complète du mélange 314 S (pour un flacon « aérosol » de 20 ml) :

— Fusafungine	0,050 g	} 5 ml
— Benzododécinium	0,002 g	
— Saccharine pure	0,001250 g	
— Essence composée	0,150 g	
— Essence de néroli	0,050 g	
— Alcool éthylique pur	0,300 ml	
— Myristate d'isopropyle	3,750 ml	
— Fréon 12 (D.D.M.)	15 ml	

Chaque flacon est muni d'une valve doseuse qui libère 125 γ de Fusafungine pour un coup de piston (0,05 ml). Au total, 400 doses sont ainsi disponibles, ce qui correspond à vingt jours de traitement. On a pu déterminer que la taille des particules émises ne s'abaissait pas au-dessous de 6 μ (30 % inférieures à 15 μ — en moyenne, 30 μ), les plus grosses étant arrêtées au niveau des fosses nasales, du cavum et du pharynx, les plus fines ne dépassant pas l'étage moyen de l'arbre trachéo-bronchique. Aucune n'atteint donc l'étage alvéolaire et le produit ne passe dans la circulation générale.

L'administration de la Fusafungine par voie parentérale a été envisagée et réalisée chez les animaux et chez l'homme. L'injection de cette substance n'a malheureusement pas donné les résultats escomptés, celle-ci se trouvant détruite par l'organisme. L'injection elle-même est sans inconvénient, mais il est regrettable de ne pouvoir utiliser le produit par voie générale étant donné, nous le verrons, la particulière action du 314 S dans les affections à virus.

CHAPITRE II

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

L'étude pharmacologique du produit entreprise par T. BALÉA est extrêmement complète ; elle porte sur l'innocuité et la tolérance locale, l'effet sur la motilité des cils vibratils de la trachée du lapin, l'étude de l'activité anti-inflammatoire, l'activité sur le bronchospasme expérimental, et enfin le pouvoir antibactérien *in vitro* et *in vivo*.

I. - INNOCUITE ET TOLERANCE LOCALE

Sur la muqueuse palpébrale du lapin tout d'abord, l'auteur projette l'aérosol à la dose quotidienne de 3/20 ml (trois coups de piston) et sur un œil seulement, l'autre servant de témoin. Le traitement poursuivi sur 6 lapins pendant cinq jours et suivi régulièrement par l'observation de la muqueuse immédiatement avant et une heure après l'application médicamenteuse, fait apparaître chez deux animaux une congestion avec exsudat. Celle-ci, d'ailleurs, régresse rapidement par la suite, l'expérience se poursuivant sans interruption. Sur deux autres animaux, une légère réaction congestive est observée, très éphémère. Enfin, la muqueuse reste absolument intacte sur les deux derniers.

L'instillation du 314 S, d'autre part, en solution huileuse (sans fréon 12), à la dose d'une goutte par jour pendant dix jours, dans la narine gauche de 10 souris, ne fait guère plus apparaître de lésions à l'examen anatomo-pathologique ; un seul animal montre une congestion exsudative de la muqueuse nasale, trois autres une légère congestion et les six derniers aucune réaction.

Les solutions sont donc bien tolérées dans les deux cas.

« Des doses largement supérieures à celles indiquées en thérapeutique sont supportées sans dommage ni irritation apparente des muqueuses, chez les animaux de laboratoire. » (T. BALÉA.)

II. - EFFET SUR LA MOTILITE DES CILS VIBRATILS

La motilité des cils vibratils de la trachée du lapin ne semble pas davantage être affectée par la Fusafungine. Suivant un protocole opératoire soigneux, la trachée d'un lapin récemment tué est prélevée et maintenue en condition sur du coton imbibé de solution de Locke. On dispose alors sur la muqueuse des graines de pavot noir de faible diamètre, en mesurant leur vitesse de déplacement avant et après atomisation par l'aérosol de 314 S. On peut ainsi apprécier l'activité ciliaire en comparant les vitesses de déplacement du tapis muqueux trachéal dans des conditions normales et après application du produit (P. KORDIC, M. GUILLERM).

Après trente minutes d'observation « à blanc », on trouve une moyenne de 12,7 mm pour 100 secondes, et 9,3 mm pour 100 secondes après traitement par le 314 S (T. BALÉA). Soit un ralentissement de 23 %, acceptable en thérapeutique, où l'on peut admettre, avec L.-G. CHEVANCE,

« tout produit dont l'instillation n'entraîne pas, après dix minutes de contact, un ralentissement de plus de la moitié du rythme des battements ciliaires constatés ».

III. - EFFET SUR LE BRONCHOSPASME EXPERIMENTAL DU COBAYE

La préparation 314 S ne manifeste pas d'activité protectrice sur le bronchospasme expérimental du cobaye. Ainsi que l'a décrit le Professeur HALPERN, si l'on fait inhaler en effet à l'animal un aérosol d'histamine ou d'acétyl-choline, on provoque un spasme bronchique ; il devient alors possible de tester l'effet préventif de produits présumés spasmolytiques ou antihistaminiques en les injectant ou en les faisant inhaler avant ou en même temps que l'aérosol d'histamine.

Sur les 8 cobayes ainsi traités par T. BALÉA (314 S administré en aérosol à la dilution 1/4 pendant vingt minutes ou injecté dans

la cavité péritonéale à la dose de 2 ml/kg), aucun n'a pu résister dix minutes à l'aérosol d'histamine ou d'acétyl-choline. On ne peut donc pas conclure à un effet protecteur du produit. Néanmoins, chez quelques-uns des animaux de l'expérience, on note un léger allongement du temps d'apparition du bronchospasme n'excédant jamais, il est vrai, deux minutes.

IV. - ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Une des propriétés fondamentales de la Fusafungine et qui a fait classer ce corps parmi les antibiotiques, réside dans son activité antibactérienne. Certes, la clinique constitue le test le plus sûr pour en juger, mais le laboratoire permet, au moins *in vitro*, de chiffrer les concentrations bactériostatiques et éventuellement bactéricides de la substance. On peut encore tenter *in vivo* de traiter un animal de laboratoire préalablement inoculé, et de dresser un premier bilan sur l'efficacité du médicament. C'est ce qui a été fait pour la Fusafungine comme pour n'importe quel autre antibiotique. Nous allons voir les méthodes utilisées et les résultats.

A) Pouvoir bactériostatique

Le pouvoir bactériostatique d'un antiseptique se définit comme la mesure de la plus grande dilution de la substance capable d'inhiber la croissance d'un germe en culture. Pour le déterminer, on a ici appliqué la méthode des dilutions en milieu solide. Il est en effet impossible d'éviter l'apparition d'un précipité quand on met en présence un bouillon nutritif liquide et la préparation 314 S diluée dans le propylène-glycol. On a donc préféré au bouillon un milieu peptoné-glucosé solide, auquel on a adjoint un mélange Fusafungine-benzododécinium (sans fréon 12), en proportion croissante, complété jusqu'à 20 ml par le propylène-glycol. Bien entendu, on refroidit ensuite le milieu liquéfié ainsi préparé. Il faut même le placer pendant deux heures à 37°, en étuve, pour dessécher suffisamment la surface.

On ensemence alors en stries parallèles le milieu contenant le 314 S à différentes dilutions. Un témoin sans antibiotique ni solvant est prévu dans chaque série, un autre contenant du propylène-glycol est également ensemencé.

Les résultats sont contenus dans les tableaux suivants.

a) APRÈS VINGT-QUATRE HEURES D'INCUBATION :

Germes en culture	Dilutions		Témoin au propylène-glycol
	1	1/4	
Staphylo. doré	0	0	+ + +
Strepto. pyogène	0	0	+ +
Pneumocoque	0	0	+ +
Klebsiella p.	0	0	+ + +
S. typhi	0	0	+ +
B. dipht.	0	0	+ +
Esch. coli	0	0	+ + +
B. subtilis	0	+	+ + +
P. aeruginosa	0	+ +	+ + +
C. albicans	0	0	+ +

0 : Culture nulle

+ + : Culture positive

+ : Culture faible

+ + + : Culture en nappe

b) APRÈS TROIS JOURS :

Germes en culture	Dilutions		Témoin
	1	1/4	
Staphylo doré	0	0	+ + +
Streptocoque	0	0	+ + +
Pneumocoque	0	0	+ +
Candida albicans	0	0	+ + +
Coryn. dipht.	0	0	+ +
Klebs pneum.	0	+	+ + +
Esch. coli	0	+	+ + +
Sam. typhi	0	+	+ + +
B. subtilis	+	+ +	+ + +
Ps. aerug.	+ +	+ +	+ + +

Remarque : la dilution 1 correspond à une préparation contenant 1 % de principe actif

On constate que le 314 S, à la concentration de 500 γ /ml de Fusafungine et 20 γ /ml de benzododécinium (dilution I), stoppe la croissance de tous les germes étudiés, même après trois jours d'étuve (sauf pour *Bacillus subtilis* et *Pseudomonas æruginosa*). La comparaison avec le tube témoin est assez éloquent à cet égard.

La dilution au 1/4 donne les mêmes résultats, sauf pour *Klebsiella pneumoniae*, le colibacille et le bacille typhique, pour qui apparaissent de faibles cultures après trois jours d'incubation. Cette dilution, qui fournit 125 γ /ml de Fusafungine et 58 γ /ml de benzododécinium, est très importante, puisqu'elle correspond à celle de l'aérosol de 314 S utilisé en thérapeutique.

On voit, cependant, qu'elle est très suffisante pour le staphylocoque, le streptocoque, le bacille diphtérique et le pneumocoque. Ce dernier, d'ailleurs, reste complètement inhibé à la dilution de 1/10^e non figurée sur les tableaux. *Candida albicans*, qui se développe si facilement dans la gorge des sujets déficients et chez l'enfant, s'avère également très sensible.

Voici, à titre indicatif, les concentrations bactériostatiques de la préparation 314 S pour les germes envisagés :

— Staphylocoque doré	100 γ /ml
— Streptocoque pyogène	83
— Pneumocoque	50
— Bacille diphtérique	100
— <i>Candida albicans</i>	125
— Entérocoque	500
— Salmonelle	500
— Colibacille	500

Action marquée par conséquent sur les germes Gram +, moindre sur les Gram —, rapprochant ce corps de la pénicilline. Afin d'obtenir un résultat sur les germes les moins sensibles, nous pensons qu'une certaine élévation de la dose quotidienne est possible. En effet, la dose minima mortelle de Fusafungine pour la souris par voie orale s'établit, nous le verrons, à 350 mg/kg, tandis que la posologie recommandée en clinique humaine, pour l'aérosol à 0,25 %, s'établit à 0,031 mg/kg et par jour pour un sujet de 60 kg (15 doses de 125 γ de Fusafungine). La marge de sécurité est énorme. Le soluté pour instillation nasale de concentration double (0,50 %) permet donc de compléter le traitement si les germes en cause sont trop tenaces. Mais, comme nous l'écrivions dans l'introduction, ce sont surtout le streptocoque et le staphylocoque à qui nous avons affaire dans la majorité des affections O.R.L. Et contre ceux-ci, la Fusafungine est une arme efficace. Bactériostatique pour le streptocoque, en particulier hémolytique, elle est encore plus redoutable pour le staphylocoque. Nous allons en juger.

B) Pouvoir bactéricide

Le pouvoir bactériostatique de la Fusafungine se double d'une action bactéricide nette à très faible concentration sur le pneumocoque et le staphylocoque doré. Nous avons reconnu plus haut, déjà, la sensibilité de ces germes à l'antibiotique. En adoptant la méthode dite des « porte-germes », on constate qu'en peu de temps ceux-ci se trouvent détruits. L'essai a été tenté sur *Bacillus subtilis* en plus de *Staphylococcus aureus* et *Diplococcus pneumoniae*.

On cultive donc préalablement trois souches de ces différents germes en bouillon-ascite pendant dix-huit heures. On confectionne alors des porte-germes en papier buvard qui, d'abord stérilisés, sont ensuite introduits dans les bouillons de culture où ils se contaminent. On les enlève au bout de trente secondes pour les plonger dans le 314 S dilué comme précédemment par le propylène-glycol. Après cinq, dix, vingt, trente, soixante, cent vingt minutes de contact, on retire successivement tous les porte-germes qui sont lavés de toute trace de solution à l'eau stérile et remis en culture à 37° pendant huit jours sur bouillon nutritif.

L'observation montre que cinq minutes de contact suffisent avec la solution à 1 % de produit actif pour stériliser les papiers portant le pneumocoque et le staphylocoque doré. Il faut, cependant, une demi-heure à cette même préparation pour agir sur *Bacillus subtilis*.

Avec la solution diluée au 1/4 (concentration de l'aérosol), il faut :

- 5 mn de contact pour tuer le pneumocoque ;
- 10 mn » » staphylocoque ;
- 130 mn » » *Bacillus subtilis*.

La Fusafungine confirme donc ici ses puissantes et intéressantes qualités antistaphylococciques.

C) Pouvoir anti-bactérien « in vivo ».

Pour étudier le pouvoir antibactérien *in vivo* de la Fusafungine, T. BALÉA s'est adressé à la pneumonie expérimentale de la souris. Comme il le souligne,

« les antibiotiques agissent avec une efficacité d'autant plus grande que leur concentration locale est plus considérable... ».

D'où l'intérêt d'utiliser l'aérosol 314 S pour faire pénétrer le produit *in situ*. La technique utilise ici, parallèlement aux expériences

précédentes, deux lots d'animaux : un lot témoin inoculé non traité et un lot de 10 souris qui, après l'introduction du pneumocoque dans les narines, sont soumises à l'aérosolisation trois heures par jour. La préparation est ici encore diluée au 1/4 par le propylène-glycol. D'après la *figure 1*, on voit que 4 souris, parmi celles qui furent traitées, ont survécu le douzième jour et « ont été considérées comme guéries ». D'une façon générale, la survie moyenne de ces animaux, en jours, est de 7,9, tandis que le lot témoin n'en résiste que 4,3, aucune souris de ce dernier lot n'atteignant le huitième.

Quant aux lésions macroscopiques d'autopsie, l'auteur signale des « petits foyers miliaries autour des bronches et des vaisseaux » chez 6 souris témoins qui, toutes, présentent des germes aux frottis, ceux des animaux traités en contenant peu. Les poumons des souris traitées et mortes avant le douzième jour sont, d'autre part, congestionnés mais sans abcès.

Avec toutes les réserves et la déception qu'engendrent souvent ces expériences *in vivo* (irrégularité de la mort et des lésions constatées), nous concluons ici avec T. BALÉA à l'efficacité préventive du 314 S dans 40 % des cas de pneumonie expérimentale de la souris.

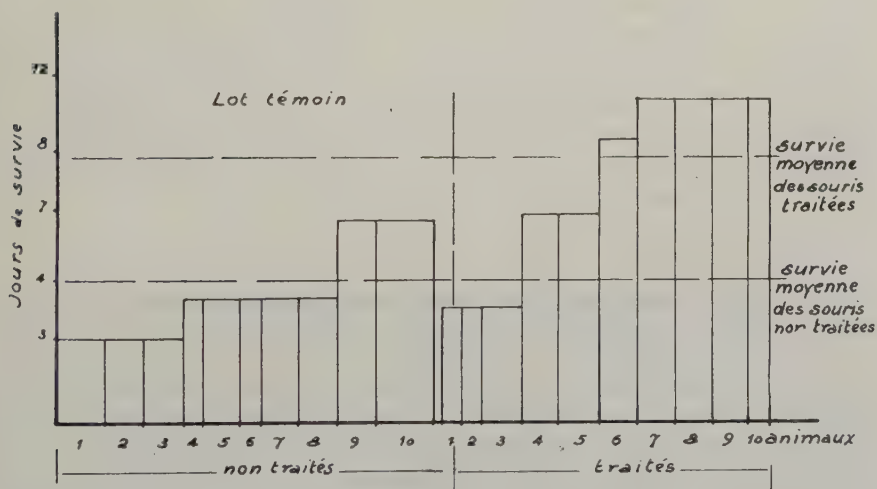


FIGURE 1

Pouvoir antibactérien *in vivo* (survie des animaux inoculés par *Diplococcus pneumoniae* et traités par la Fusafungine aérosol)

En conclusion à l'étude des pouvoirs antibactériens de la Fusafungine, ajoutons que nous avons relevé sous la plume du Docteur H. MASSON :

« Dans les rhino-pharyngites banales, coryza aigu en particulier, l'efficacité du 314 S est remarquable ; en quelques heures déjà, une amélioration se manifeste ; en deux ou trois jours, le coryza guérit. *La Fusafungine semble avoir véritablement un effet précis sur le virus filtrant qui caractérise l'affection.* »

Sans l'infirmier, nous ne pouvons souscrire sans arrière-pensée à cette opinion, sur laquelle nous manquons d'expérimentation précise, aussi concluants que soient les résultats cliniques. Comme nous le verrons plus loin, la Fusafungine est douée de propriétés anti-inflammatoires particulièrement développées pour un antibiotique ; celles-ci nous expliquent peut-être la rapidité du remède dans une affection où l'élément « œdème » est dominant.

D'autre part, le benzododécinium contenu dans la préparation 314 S possède une action virulicide reconnue. KLEIN et STEVENS l'ont mise en évidence sur le virus de l'influenza A. *In vitro*, ce dernier est détruit en dix minutes par le benzododécinium à la concentration de $1/2.000^e$ et $1/8.000^e$; en une minute à plus forte dose.

KLEIN, KALTER et MUDD ont décelé, plus généralement, pour tous les ammoniums quaternaires, une activité marquée vis-à-vis du virus vaccinal des bactériophages.

Les travaux de KNIGHT et STANLAY, sur le virus de l'influenza, ont abouti aux mêmes conclusions. Si des études ultérieures parvenaient cependant à reconnaître à la Fusafungine quelques vertus virus-tatiques ou virulicides, il est inutile de préciser quel intérêt supplémentaire cela conférerait à ce produit.

V. — PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES

Un des aspects les plus extraordinaires de la Fusafungine, qui lui confère une grande originalité et en augmente considérablement l'intérêt, réside dans ses propriétés anti-inflammatoires. Dès janvier 1954, H. MASSON écrivait dans la *Revue de Laryngologie* :

« Comme pour d'autres antibiotiques, mais d'une façon beaucoup plus nette et plus prolongée, la Fusafungine donne un effet d'éphédrine dont la durée est de trente minutes à une heure. Cette action vaso-constrictive a été vérifiée fréquemment à l'examen rhinologique... »

Si la Fusafungine a bien emprunté à l'éphédrine ses effets vaso-moteurs, elle n'a heureusement pas gardé les réactions secondaires ordinairement consécutives à l'administration de ce sympatho-mimétique.

Comme l'a constaté J.-J. PIQUET au cours des rhinites aiguës :

« L'obstruction nasale cède le plus souvent en vingt-quatre à trente-six heures. »

Et l'on ne voit pas ce véritable « cartonnage » de la muqueuse, loin d'être exceptionnel avec la privine ou l'éphédrine. Et c'est bien là l'avantage de cet antibiotique que l'on dirait « adapté » au domaine de l'oto-rhino-laryngologie. Certes, son activité anti-inflammatoire est bien inférieure à celle des dérivés cortisoniques, mais l'agressivité même de ces derniers, privant la muqueuse de toutes ses défenses, fait facilement hésiter devant leur emploi même prudent. Au contraire, les vertus décongestives de la Fusafungine, toutes tissées de douceur, en font un adjuvant précieux dans le traitement des affections O.R.L. Initialement pressentie lors de ses premières applications en thérapeutique, cette action devait être ensuite confirmée par le laboratoire.

A) Action sur l'œdème au formol de la patte du rat

Le Professeur H. SCHMITT démontre tout d'abord l'influence préventive nette qu'exerce la Fusafungine sur l'œdème plantaire de la patte du rat provoquée par l'injection de formol. En introduisant par voie sous-cutanée 0,1 cm³ de formaline à 4 %, on détermine en effet chez cet animal un volumineux œdème du membre mesurable par le pléthysmographe (BUTTLE et coll.). H. SCHMITT suit l'augmentation de volume de la patte pendant 1 h 30 chez des rats témoins et des rats traités par la Fusafungine intra-péritonéale aux doses de 50 et 100 mg/kg, ou *per os* à raison de 100 mg/kg. Des comparaisons sont établies avec plusieurs animaux auxquels on donne 500 mg/kg d'acide acétyl-salicylique par voie orale, et d'autres à qui l'on fait absorber 5 mg/kg d'hydro-cortisone.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

La simple lecture des chiffres montre bien qu'à une dose de cinq à dix fois inférieure à celle de l'acide acétyl-salicylique, la Fusafungine est presque aussi efficace que celui-ci. En revanche, les dérivés cortisoniques s'avèrent près de vingt fois plus actifs.

Les courbes de la *figure 2* traduisent encore plus éloquemment les effets de l'antibiotique.

Produits administrés	N rats	Augmentation de volume de la patte	Inhibition en pourcentage
- 0	10	311	-
- 50 I.P.	10	226	27
- 0	10	318	-
Fusafungine (mg/kg)			
- 100 I.P.	10	177	43
- 0	10	318	-
- 100 per os	10	237	25
Ac. acétyl salicylique (mg/kg)			
- 500 per os	10	240	35
- témoins	10	373	-
Hydrocortisone (mg/kg)			
- 5 per os	10	173	53

B) Action sur le granulome inflammatoire

Si les réactions œdémateuses d'un tissu soumis à une agression paraissaient donc nettement diminuées par l'antibiotique, en allait-il de même lorsque l'organisme se trouvait en présence d'un véritable corps étranger ? La réaction granulomateuse qui répond à l'introduction sous-cutanée de tampons de coton chez le rat allait fournir à H. SCHMITT le moyen de répondre à cette question. Il traite donc par la Fusafungine, introduite ici directement dans l'estomac, des animaux chez lesquels on a réalisé un granulome inflammatoire par la méthode de Meier, Schuller et Desaulles. Les rats sont sacrifiés au bout de quatre jours. Les granulomes disséqués sont pesés à l'état frais, puis après dessiccation à l'étuve. On constate que les animaux sous traitement ont réagi absolument de la même manière que les témoins : même poids de granulome produit. Alors que les corticoïdes montrent, eux, une certaine efficacité puisqu'ils parviennent à inhiber la réaction dans la proportion de 21 %. Faut-il dire que cela était prévisible ? Déjà l'œdème au formol de la patte du rat s'était avéré beaucoup plus sensible aux dérivés de la cortisone.

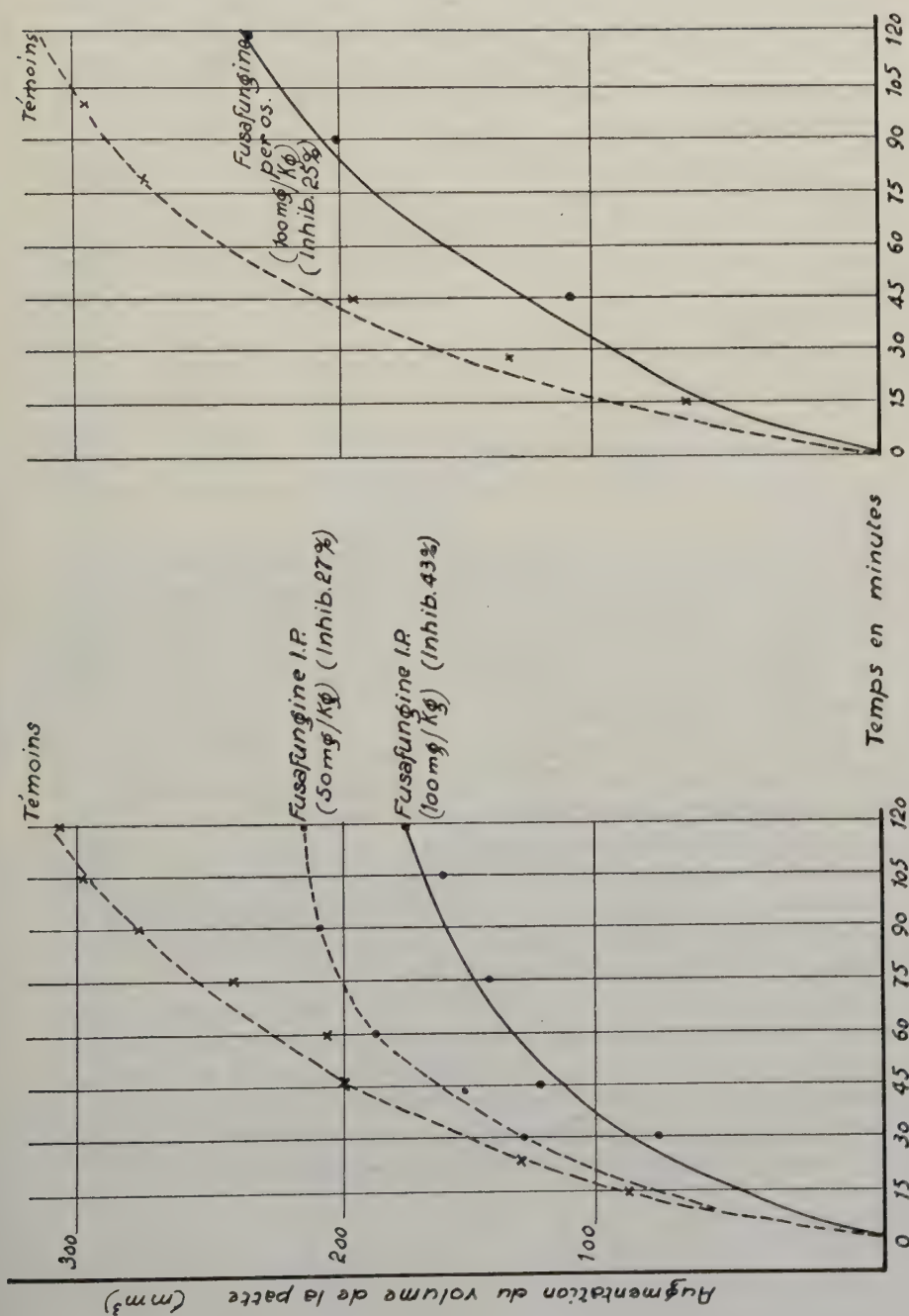


FIGURE 2

Inhibition de l'œdème au formol de la patte du rat par la Fusafungine

C) Action sur l'inflammation du poumon de la souris

Malgré l'échec de cette dernière expérience et en raison des encouragements prodigués par la précédente, T. BALÉA devait s'attacher, lui aussi, à établir d'une autre manière l'action anti-inflammatoire de la Fusafungine. Cet auteur utilise la préparation 314 S et non plus la Fusafungine seule. Le test physio-pathologique choisi est « l'inflammation provoquée par l'endotoxine d'*Escherichia coli* sur le poumon de la souris ».

La technique de l'expérimentation est la suivante : on inocule préalablement à une vingtaine de souris de race et de poids connu, 1/10^e de millilitre d'endotoxine colibacillaire, par voie intra-nasale. Puis on traite par le 314 S aérosol, la moitié des animaux, (trois séances d'une heure, tous les jours, pendant trois jours), l'autre moitié servant de témoin.

A la fin du troisième jour, les souris sont décapitées, et les poumons extirpés. Ces organes accusent alors sur la balance, pour le lot témoin : 267 mg en moyenne ; pour le lot traité : 228 mg. Quelques souris normales subissent à titre comparatif le même sort et l'on trouve pour leurs poumons le poids moyen de 193 mg. (Cf. fig. 3).

Les poumons des souris inoculées non traitées présentent donc une augmentation pondérale de 38 % par rapport à ceux des souris normales. Quand aux souris qui ont reçu de l'endotoxine et que l'on a ensuite soignées par le 314 S aérosol, le poids de leurs poumons est de 47,3 % inférieur à celui du lot témoin, mais de 20 % plus élevé que celui du lot normal.

Il est donc manifeste chez les animaux de laboratoire, que la Fusafungine jouit d'une activité anti-inflammatoire appréciable. Et celle-ci peut être mise en évidence, aussi bien en administrant l'antibiotique par voie intra-péritonéale, que *per os* ou par inhalation d'aérosol. La dose à prévoir pour une identique activité est évidemment plus importante dans le deuxième et le troisième cas que dans le premier, mais l'effet reste toujours observable, dans les limites de la thérapeutique humaine.

Ne quittons pas enfin ce chapitre sans ajouter que tous les cliniciens s'accordent à reconnaître, avec leurs malades, l'apparition d'un soulagement rapide lors de l'administration de 314 S en traitement ambulatoire ou à l'hôpital. J.J. PIQUET note la disparition rapide et constante de l'écoulement au cours des rhinites aiguës et chroniques. A. APPAIX, N. NICOLAÏ et HARTER ont constaté

« dès le troisième jour, dans le cas de sinusite et pharyngite associées, une diminution de la céphalée et de la rhinorrhée, la sédation complète des signes survenant en six à douze jours ».

Le Professeur M. PORTMANN dans un bilan portant sur de nombreuses et très diverses affections de la sphère O.R.L. affirme

« l'action très rapide du 314 S sur les signes subjectifs notamment en diminuant la sensation douloureuse de l'inflammation ».

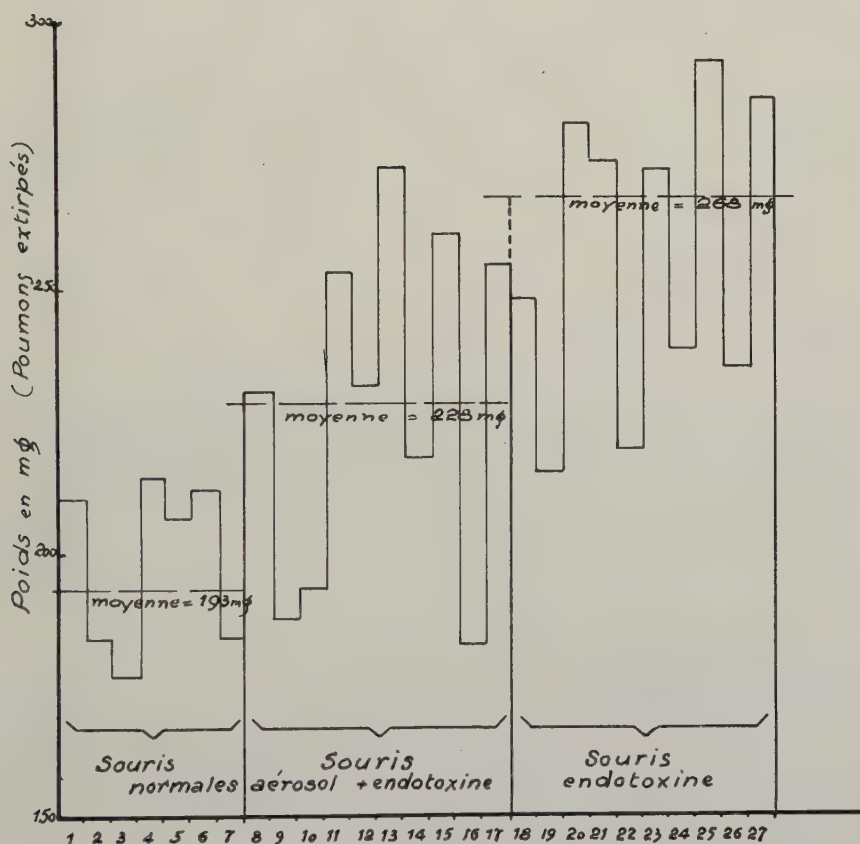


FIGURE 3

Poids des poumons

- 1) De souris normales
- 2) De souris traitées par endotoxine colibacillaire + aërosol 314 S
- 3) De souris traitées par endotoxine seule

Dans quelques cas un effet antalgique du traitement à même été manifeste. P. BAGOT et C. GUÉRIN parlent d'une

« remarquable efficacité du produit, d'une façon générale »

et de

« sa nette action anti-inflammatoire et anti-algique ».

Aux dires des malades de R. MASPETIOL, le 314 S pressurisé « paraît avoir une action rapide sur la douleur des angines. Il apporte en cinq à six jours, une régression des signes cliniques. »

Mentionnons la « très bonne activité » du médicament employé par G. JOST dans les suites de laryngectomie (inflammation pulmonaire en particulier). Enfin, H. MASSON comme nous le disions plus haut a été l'un des premiers, avec quelques 400 malades, à découvrir il y a dix ans, l'effet d'éphédrine » de la Fusafungine.

CHAPITRE III

ETUDE TOXICOLOGIQUE

Pour terminer enfin l'étude des caractéristiques de la Fusafungine, nous allons aborder le problème que pose la toxicité de cette substance. On sait que la toxicologie, pour un corps donné, ne se borne pas à la recherche de la dose léthale. Celle-ci permet déjà une bonne approximation de la place du produit dans l'échelle d'activité, d'intérêt, et aussi, bien sûr, de toxicité, de l'arsenal thérapeutique. Mais elle n'autorise pas le plein usage de la substance, même en deçà de la dose minima mortelle, si l'on ignore les dangers que peut faire courir au malade, son administration prolongée. Outre la toxicité aiguë d'un médicament nouveau, on étudie donc sa toxicité subaiguë en traitant un animal de laboratoire par des doses fortes mais non léthales, et sa toxicité chronique en soumettant l'animal à une posologie faible ou voisine de celle qu'on se propose d'appliquer à l'homme, mais en prolongeant le traitement aussi longtemps que possible. On sait alors quels risques encoure le malade soumis à ce remède.

Disons tout de suite que l'étude toxicologique de la Fusafungine, seule ou en préparation, s'est révélée pleine de promesses quant à l'avenir de cette substance. Des doses bien supérieures à celles qu'a admises le Codex sont très bien supportées par les animaux de laboratoire... Mais laissons parler les chiffres.

I. - TOXICITE AIGUE

La Fusafungine a été testée par l'administration d'une dose à plusieurs animaux, préalablement habitués au laboratoire. Six souris de race pure ont été utilisées pour chaque posologie. Après l'injection du produit dans la cavité péritonéale ou son ingestion *per os* les

animaux sont isolés, mis à la diète, en équilibre thermique, et l'on relève les décès toutes les vingt-quatre heures.

Selon la méthode de BEHRENS et KARBER, la dose létale 50 % (DL 50) en milligrammes par kg de poids vif, est calculée au moyen de la formule suivante :

$$DL\ 50 = D - \frac{S (a \times b)}{N}$$

dans laquelle

- D, est la dose 100 % mortelle ;
- a, la différence entre deux doses successives ;
- b, la moyenne de la somme des morts à deux doses successives ;
- S, la somme (a × b) ;
- N, le nombre de souris par dose.

Les expériences ont été conduites ici séparément, pour le benzo-dodecínium seul, pour la Fusafungine seule, et pour la préparation 314 S.

Voici les résultats :

	BDD (mg/kg)	FF (mg/kg)	314 S (ml/kg)
DMM (v.péritonéale)	8	100	14
DMM (v.orale)	120	350	30
D 100 % (v.périt.)	16	200	30
D 100 % (v.orale)	200	500	60
DL 50 (v.péritonéale)	11	153,75	20,8
DL 50 (v.orale)	163	405	43,5

Rappelons ici encore que l'application journalière de 0,031 mg/kg ou 0,75 ml/kg et par jour de Fusafungine aérosol en clinique humaine nous laisse loin des 350 mg/kg de poids vif, dose minima mortelle pour la souris. On peut donc parler d'une faible toxicité aiguë, tant de la part du 314 S que de celle de ses principaux constituants, le benzododécínium et la Fusafungine. Pour cette dernière, la DL 50 par voie orale ne s'établit pas à moins de 405 mg/kg de poids vif.

II. - TOXICITE SUBAIGUE

On a pu étudier les effets du 314 S du point de vue lésionnel tant sur la souris que chez le cobaye.

Nous avons vu, au chapitre « Tolérance locale », que l'instillation nasale d'une quantité relativement forte de 314 S à doses répétées entraînait, chez 1 souris sur 10 seulement, l'apparition d'état congestif avec exsudation.

Chez le cobaye, c'est une véritable étude anatomo-pathologique qui a été entreprise en exposant les animaux à une atmosphère saturée en aérosol à raison d'un quart d'heure quotidien durant trois semaines. Vingt animaux furent utilisés, parmi lesquels 5 servirent de témoins, et ne furent pas soumis au produit. Au bout de vingt jours, les cobayes ont été examinés puis sacrifiés. Les tissus de l'appareil respiratoire ont été prélevés, fixés et passés au microscope.

À la fin de l'expérience, l'état général de tous les animaux était identique. Le poil était brillant chez les traités comme chez les témoins.

La courbe de poids qui avait fléchi assez sensiblement au début, pour tous, accusa au bout de quelques jours une nette remontée. Et l'on ne put faire aucune différence entre les deux lots.

Un phénomène passager est cependant à signaler, qui disparut à la fin de la première semaine. Chez les cobayes exposés au 314 S, apparaissait pendant la séance journalière un état de somnolence avec polypnée rapide et superficielle. Bientôt cependant tous les animaux « apprirent » à supporter le traitement sans aucune manifestation et tout rentrera dans l'ordre dès la deuxième semaine.

Après autopsie, tout l'appareil respiratoire a été enfin examiné en détail :

— *Trachée* : aucune anomalie n'est à relever. Même aspect chez les témoins et les traités. La ciliature épithéliale est intacte. Aucune modification glandulaire.

— *Bronches* : comme pour la trachée, on ne peut parvenir à déceler la moindre lésion. Intégrité anatomo-pathologique parfaite.

— *Poumons* : ici, apparaissent des différences entre les témoins et le lot traité, mais loin de manifester une quelconque toxicité, la Fusafungine justifie une fois encore son rôle thérapeutique.

a) CHEZ LES TÉMOINS :

En effet, on peut retrouver, inclus au sein du parenchyme pulmonaire, de nombreux nodules inflammatoires, monnaie courante chez les animaux de laboratoire.

b) CHEZ LES ANIMAUX TRAITÉS :

En revanche, l'expérimentateur (R. DU BOITESSELIN) a été surpris de constater la « disparition totale » de ces nodules inflammatoires. Aucun des cobayes ayant respiré l'aérosol n'en présentait. Tout au plus, a-t-on noté, comme sur la muqueuse nasale des petits muridés, une vaso-dilatation assez intense des vaisseaux péri-alvéolaires, sans hémorragie.

En conclusion, dans les conditions de l'expérience, c'est-à-dire dépassant très sensiblement ici aussi celles de la thérapeutique (aucun malade n'a été exposé pendant quinze minutes journalières et durant vingt jours à une atmosphère saturée de 314 S), non seulement la trachée et les bronches restent absolument intactes, mais les lésions inflammatoires existant chez les témoins disparaissent et le parenchyme pulmonaire après traitement n'est plus le siège que d'une discrète réaction congestive. Ce bilan très positif de l'expérimentation nous paraît un élément de valeur à porter au crédit de la Fusafungine. Il faut nous étonner toutefois de ces réactions congestives remarquées ici et là et qui contrastent de façon saisissante avec les propriétés anti-inflammatoires de l'antibiotique. Doit-on penser qu'à forte dose la Fusafungine possède des propriétés antagonistes de celles qu'elle manifeste à faible dose ? Ou bien peut-on plus simplement admettre qu'il s'agit de phénomènes d'irritation locale en relation avec l'apport massif de produit sur une muqueuse sensible ?... Sans doute est-il possible d'incriminer plus vraisemblablement une réponse vaso-dilatatrice péri-alvéolaire secondaire à « l'effet éphédrique » de la Fusafungine. Si ceci est peu constaté (pour ne pas dire jamais) est clinique humaine, ce phénomène provient peut-être de la différence de posologie appliquée au cobaye en expérimentation et à l'homme.

III. - TOXICITE CHRONIQUE

Dernier volet du triptyque toxicologique constituant l'étude de la Fusafungine, la toxicité chronique de cette substance a été testée chez 40 rats albinos soigneusement sélectionnés dans le même élevage. Il s'agissait de leur administrer pendant suffisamment long-

temps, une dose non mortelle de 314 S et de vérifier ensuite l'intégrité de leurs parenchymes ou de déceler les lésions qui auraient pu éventuellement s'y produire.

On fit de 10 animaux chacun (5 mâles et 5 femelles) que l'on traita de la manière suivante :

- Lot 1 : 30 mg/kg rat/jour de 314 S ;
- Lot 2 : 15 mg/kg rat/jour de 314 S ;
- Lot 3 : 6 mg/kg rat/jour de 314 S ;
- Lot 4 : témoin (2 ml eau de robinet/rat/jour)

La préparation était ici administrée par voie orale, au moyen d'une sonde. Le traitement dura six semaines pour la moitié des animaux, et quatre-vingts jours pour les 50 % restants. A tous, on assura une alimentation normale. Pour chacun, on dressa la courbe pondérale et l'on pratiqua au début et à la fin de l'expérience des examens hématologiques et urinaires. Enfin, les rats furent sacrifiés et examinés par l'anatomo-pathologiste.

Des résultats de cette expérimentation, il convient de retenir les points suivants :

a) Les courbes pondérales des différents lots (cf. *fig. 4*), assez en éventail au départ, sont devenues parallèles à partir de la sixième semaine. Et si les rats traités gardent à la fin une certaine différence de poids avec les témoins, il n'y a en valeur relative que très peu d'écart entre eux (50 g entre le lot 2 et le lot 4 qui sont les plus éloignés). Il est à remarquer que les animaux qui ont reçu la plus forte dose de produit ne sont pas les plus légers. Ce sont ceux du lot 2 (15 mg/kg de 314 S) qui accusent le plus net fléchissement, très relatif, répétons-le.

b) L'état général des animaux fut d'ailleurs variable selon le temps et les lots. Les rats soumis à la plus forte dose (lots 1 et 2) eurent assez mauvaise allure durant les premiers jours : poil terne, pous ou moins collé et jaunissant par plaques. Et manifestation à rapprocher de celle du cobaye aérosolisé, ils semblèrent sombrer dans un état de somnolence qui, de l'avis de l'expérimentateur (T. BALÉA),

« contrastait avec le comportement et l'aspect général des animaux témoins, ou traités avec 5 mg/kg de 314 S ».

La courbe pondérale est cependant là pour nous rassurer sur l'issue finale de l'expérience. A noter qu'un animal mourut en cours de traitement. Ce fut le seul sur les 40 rats et il appartenait au lot n° 2.

- c) Sur les différents examens pratiqués *in vivo*, on constate :
- que la fonction rénale est restée normale (brève albuminurie pour 3 animaux dont 1 du lot témoin — urée sanguine identique pour tous les lots);
 - que l'hématologie donne des chiffres très comparables (cf. tableau — moyennes).

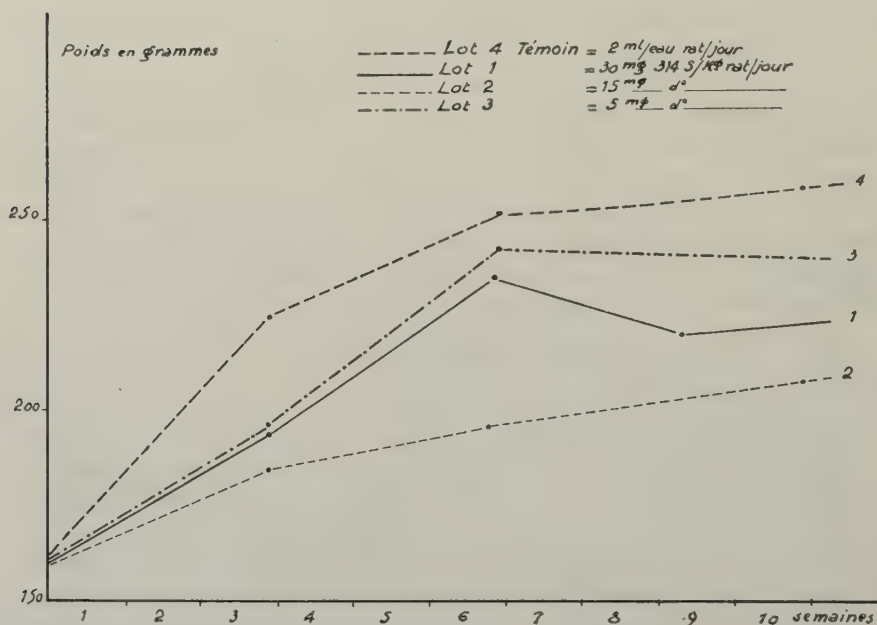


FIGURE 4

Courbe pondérale moyenne
des différents lots de rats traités par 314 S *per os*

A noter toutefois, pour le lot n° 1, une légère baisse du taux d'hémoglobine (non figurée sur le tableau) qui passe de 95 à 90 % en moyenne. Mais, et c'est là l'inconvénient d'expérimenter un produit complexe, certains ammoniums quaternaires ont des propriétés faiblement hémolytiques et l'on peut sans doute attribuer au benzo-dodécinium la modification présente de l'hémoglonémie.

Il est juste de souligner d'autre part que, malgré la durée du traitement, le nombre des hématies ne varie pas sensiblement.

Par contre, on enregistre une baisse assez importante du nombre des monocytes.

	LOT 1		LOT 2		LOT 3		LOT 4	
	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	(2)
Poids	156,5	215,3	156,2	189,3	159,9	226,3	157,9	236,7
Urée sanguine	0,35	0,29	0,29	0,35	0,38	0,28	0,34	0,14
Hématies 10-6	7,35	6,66	7,64	6,2	7,31	6,83	6,92	6,5
Leucocytes 10-4	13,12	14,42	14,84	12,26	15,36	13,7	13,8	13,05
Poly-neutro	18,1	23	21,2	25,2	16,7		19,5	
Eosino	2	1,5	2,2	2,25	1,2		1,88	
Lympho	66,9	70,6	66	67,4	71,8		71,3	
Mono	14,0	5,2	11,5	5,60	10,4		7,6	

d) Enfin, l'étude anatomo et histo-pathologique des animaux, *post-mortem*, point essentiel de ce chapitre, s'est révélée extrêmement satisfaisante puisque, tant macro que microscopiquement, les organes extirpés présentaient une parfaite intégrité.

Lors de l'autopsie, la dissection appareil par appareil, effectuée avec soin, a permis l'examen macroscopique des viscères et le prélèvement de nombreux fragments destinés à l'histologiste (R. DU BOIS-TESELIN).

Celui-ci s'est attaché à étudier avec une extrême minutie la quasi-totalité des organismes. Successivement, et pour chacun des 40 animaux de l'expérience, furent passés sous le microscope :

- l'estomac et le passage œsophagien ;
- le duodénum et le fragment de pancréas attenant ;
- le cœur ;
- la thyroïde, la trachée, l'œsophage ;
- le foie, la rate, les reins et les surrénales (les tableaux suivants donnent pour chacun de ces quatre organes le détail des vérifications) :

FOIE	{	ESPACE PORTE	{	Sclérose
			{	Infiltration inflammatoire
			{	Vaisseaux
			{	Canal biliaire
	{	SINUSOÏDES	{	Congestion
			{	Cellules de Küpfer
			{	
	{	HÉPATOCYTES	{	Basophilie
			{	Glycogène
			{	Stéatose
			{	Noyaux
REIN	{	GLOMÉRULE	{	Floculus
			{	Capsule de Bowmann
			{	Congestion
			{	Sclérose
	{	TUBE CONTOURNÉ	{	Bordure en brosse
			{	Bâtonnet de Haidenhain
			{	Lumière
			{	Tube de Schachowa
	{	ANSE DE HENLÉ	{	Vaisseaux
			{	Stroma conjonctif
			{	Macula densa
			{	Tube de Bellini
			{	Partie ascendante et descendante

RATE	{	PULPE BLANCHE	{	Diamètre des corps de Malpighi
			{	Cytologie lymphoïde
			{	Cellules réticulaires
			{	Artérioles
SURRENALES	{	PULPE ROUGE	{	Composition des cordons de Billroth
				Acrocytes
				Espaces inter-cordonnaux
				Sinus veineux
		CORTICO-SURRENALE	{	Zone glomérulaire :
				— épaisseur de la zone
				— aspect des cellules
			{	Zone fasciculée :
				— épaisseur
				— aspect des cellules
				— charge lipidique
				— capillaires
		MÉDULLO-SURRENALE	{	Zone réticulée :
				— épaisseur
				— aspect des cellules
				— capillaires
			{	— aspect des cellules
			{	— capillaires
			{	— vaisseaux surrénaliens

On voit que le souci de ne laisser passer aucune lésion a été poussé assez loin. Répétons-le, chez les rats traités comme chez les témoins, l'aspect des différentes structures, à l'examen direct, comme au microscope, était absolument identique, ne présentant aucune anomalie.

En conclusion de cette étude toxicologique, il nous paraît vain de vouloir rechercher une quelconque affinité du 314 S ou de ses principaux constituants : Funsafungine, benzododécinium, pour un tissu particulier, ou pour un organe, ou pour un appareil. Les grandes fonctions organiques (hématopoïèse, fonction rénale en particulier) ne sont affectées en rien par un traitement de longue durée à des doses jusqu'à six fois supérieures à la thérapeutique usuelle. L'arbre respiratoire, depuis les cils vibratils de la muqueuse nasale jusqu'aux alvéoles pulmonaires, supporte sans dommage apparent une large aérosolisation du produit. Seuls quelques troubles passagers et bien minimes de l'état général, un état de somnolence chez les animaux soumis à une très forte dose, et une DL 50 % voisine de celle de la pénicilline, sont là pour nous rappeler qu'il existe à toute thérapeutique une limite infranchissable. Nous pensons sincèrement que la Funsafungine et le 314 S se situent parmi les remèdes les plus inoffensifs de la pharmacopée.

RESULTATS CLINIQUES

La liste des indications de la Fusafungine est extrêmement vaste. Bien des domaines s'offrent à cet antiseptique local. La dermatologie et la gynécologie en particulier, lui livrent de nombreuses possibilités d'action. Mais l'oto-rhino-laryngologie, avec sa pathologie à prédominance infectieuse et la complexité de ses cavités, en constitue l'indication de choix. Depuis la flore des cornets à celle des bronches, en passant par les sinus, le pharynx, le larynx et la trachée, tout lui est accessible. Et le clinicien, comme le praticien, note bien souvent la disparition ou au moins la nette amélioration de telle affection, aiguë ou chronique, pour laquelle le malade avait épuisé toutes les ressources de l'arsenal thérapeutique. Certes, il ne s'agit pas d'une panacée et l'on constate quelques échecs. Le recours à un traitement énergique complémentaire par voie générale peut même s'avérer indispensable lorsque la maladie revêt une certaine gravité. Néanmoins, la préparation 314 S aide, à coup sûr et rapidement, le malade à recouvrer des fosses nasales perméables, soulage telle gorge enflammée dans les plus brefs délais, et fait preuve d'activité non seulement sur les principes bactéries et cocci, mais lutte avec efficacité pour une promptre restitution de la muqueuse dans les atteintes virales.

Riche de près d'un millier d'observations, nous allons maintenant tenter de dresser un bilan de l'utilisation de la Funsafungine dans les principales affections de la sphère O.R.L.

Nous essaierons enfin d'en tirer une conclusion générale sur l'efficacité du produit.

CHAPITRE I

RHINITES

Les rhinites constituent une indication majeure du 314 S. Leurs caractères très divers et la gêne très désagréablement ressentie par le malade, due à l'obstruction nasale, permettent de tester déjà valablement la thérapeutique.

I. - RHINITES AIGUES

Parmi les rhinites aiguës, on distingue le coryza aigu ou rhume banal, bien connu et si répandu. Sa symptomatologie en est simple : incubation courte : deux ou trois jours, au bout desquels, outre un certain malaise général, apparaît une sensation de sécheresse des muqueuses. Puis celles-ci s'enflamment et l'on assiste à une rhinorrhée aqueuse avec anosmie et obstruction des fosses nasales. La muqueuse, au bout du spéculum, paraît turgescence, rouge sombre, couverte de mucus. Sans complication, cette rhinorrhée se tarit en huit jours.

Bien souvent, hélas, et presque de façon constante, survient une phase de surinfection avec écoulement muco-purulent vers le pharynx. Les germes les plus divers sont alors retrouvés, cocci Gram + en majorité, qui gagnent avec facilité, surtout chez l'enfant, l'oreille, les sinus, les voies respiratoires. Le passage à la chronicité ne constitue pas une éventualité rare.

L'écoulement est quelquefois franchement purulent d'emblée. L'atteinte initiale n'est plus ici virale, mais bactérienne. Le malade se présente la face congestionnée, ramenant sans cesse sur son mouchoir un pus jaune verdâtre, parfois sanguinolent.

Il n'est pas rare de voir ici une certaine hyperthermie, une pharyngite associée. L'atteinte des sinus est fréquente. Peu à peu, appa-

raissent d'épaisses croûtes dures et difficiles à ramollir dont l'extraction laisse reparaitre l'écoulement purulent. Les narines deviennent peu à peu irritées.

En s'opposant aux phénomènes inflammatoires, en luttant contre l'infection (ou la surinfection dans le coryza), le 314 S paraît particulièrement bien adapté à ces indications.

Dès 1954, H. MASSON présente 105 cas de rhino-pharyngites où la Funsafungine fait preuve d'une activité manifeste :

« La rhinorrhée, les éternuements sont rapidement taris... Le produit possède une remarquable efficacité vraiment élective sur le coryza aigu, effet nullement comparable à celui des produits utilisés jusque-là. »

La posologie prescrite alors comprenait l'instillation nasale ou la pulvérisation du produit quatre à cinq fois par jour. Diverses solutions à 2 %, 1 % et 0,50 % furent essayées. La dernière fut finalement retenue, le goût amer de la Funsafungine y étant le moins perceptible. L'auteur note la détersion rapide des fosses nasales dans les rhinites croûteuses, le bon effet désinfectant de la préparation. Il vérifie à l'examen rhinologique les propriétés anti-inflammatoires de la Funsafungine.

Quelques observations sont notamment citées de l'emploi de cet antiseptique dans les cas de rhinites purulentes entretenues par une hypertrophie des cornets. Avant l'intervention curatrice qui seule pouvait apporter la guérison complète, l'antibiotique réussit, lui, à assécher rapidement les fosses nasales, bienfait que ni sulfamides, ni pénicilline, ni auréomycine ne parvenaient à procurer.

En novembre 1961, le même H. Masson présente quelques nouveaux cas de malades traités par la Funsafungine en solution nasale. C'est une confirmation de son activité nette et précieuse dans les rhinites purulentes, le coryza aigu, les rhinites compliquées d'asthme.

Deux ans plus tard, apparaît le 314 S. La présentation nouvelle du médicament intéresse de nombreux cliniciens.

Pour rester dans le domaine des rhinites aiguës et purulentes, voici les résultats publiés :

G. JOST donne 8 cas d'inflammations nasales : 4 cas de rhinites purulentes d'apparition plus ou moins récente sont améliorés, parfois de façon très spectaculaire ; 4 autres cas concernent des opérés :

— Rhinite aiguë après reposition de cloison — 5 aérosolisations trois fois par jour — les prélèvements effectués avant et après traitement montrent un appauvrissement considérable de la flore nasale

qui devient purement saprophyte. Le nombre des polynucléaires diminue parallèlement.

— Rhinite après intubation nasale : 5 aérosolisations quatre fois par jour. Nette amélioration, arrêt de l'écoulement.

— Rhino-pharyngite granuleuse après reposition de cloison datant de deux ans : 5 micro-nébulisations quatre fois par jour. Pas d'amélioration au bout d'une semaine.

— Blessé de la guerre 1914-1918, porteur d'une vaste cavité accessible par l'orifice narinaire droit. Ecoulement nasal bilatéral. Trois micro-nébulisations par jour. Nette amélioration au bout de dix jours ; la sécrétion est presque tarie et la muqueuse moins rouge.

L'auteur considère que 6 cas sur 8, soit 81 %, ont donné des résultats très favorables.

J.-J. PIQUET, à Lille, expérimente le produit sur 20 malades affligés de rhinites aiguës. Pour 4 d'entre eux, on ne relève qu'un écoulement muqueux. Les 16 autres présentent un écoulement purulent avec assez forte obstruction nasale. Le produit est prescrit à raison de 5 doses, trois fois par jour. « L'action du 314 S se montre extrêmement satisfaisante : 100 % de guérisons. » L'auteur apporte ici quelques intéressantes précisions :

— La précocité du traitement permet d'en réduire la durée. Au stade muqueux, l'affection est stoppée en deux à trois jours. Au stade de collection, il faut quatre à cinq jours pour observer la guérison.

— Il ne faut qu'un jour à un jour et demi pour soulager le malade de son obstruction nasale.

— Enfin, et ceci est extrêmement important, la tolérance a été excellente dans tous les cas, en particulier chez les enfants (2 entre un et deux ans, et 2 nourrissons de trois mois).

P. BAGOT et C. GUÉRIN ont traité 8 cas de rhinite purulente banale par quatre à cinq séances de micro-nébulisations par jour. En trois à cinq jours d'emploi exclusif du 314 S, ils observent la guérison complète de 7 malades, le huitième étant amélioré.

Le Professeur PORTMANN, à Bordeaux, présente 4 observations de rhinites : un très bon résultat, un résultat bon, un résultat assez bon, un mauvais. Soit 75 % de résultats satisfaisants. L'auteur insiste sur l'effet antalgique et anti-inflammatoire de la préparation, loué par les malades, et souligne sa rapidité d'action. D'après un bilan comparatif, la durée du traitement apparaît comprise en moyenne entre cinq et dix jours. Néanmoins, des résultats favorables sont enregistrés plus précocement.

Récemment, H. MASSON complétant sa longue expérience de la Fusafungine, s'adresse au 314 S pour traiter 13 cas de rhumes banaux et 2 cas de rhinites aiguës. Là encore, ce sont 14 succès rapides que l'on constate, sans aucune manifestation d'intolérance : « En deux ou trois jours, la guérison est habituellement obtenue... »

Nous avons dit, au chapitre pharmacologique, ce que nous pensions de l'efficacité virulicide de la Fusafungine dans le coryza aigu : le benzododécinium contenu dans la préparation étant déjà doué de cette propriété. Il importe peu, au surplus, que l'un ou l'autre des constituants soit le plus actif : puisque l'affection cède très vite, n'est-ce pas là l'essentiel ?

En conclusion, sur 53 cas de rhinites aiguës, on note :

- 46 résultats excellents ;
- 3 » bons ;
- 2 » assez bons ;
- 2 échecs ;

soit 96 % de résultats satisfaisants.

II. - RHINITES CHRONIQUES AFFECTIONS NASALES DIVERSES

Plus démonstratifs sont encore les résultats obtenus dans les cas de rhinites chroniques. Les germes sont généralement multiples ; le malade a essayé, le plus souvent en vain, des thérapeutiques variées, ce qui a entraîné de nombreuses résistances. A l'abri d'un délabrement muqueux plus ou moins avancé, nécrotique, les microbes s'embusquent et prolifèrent par colonies florissantes... Si parfois un produit puissant a été employé, on a pu assister à leur agonie, mais la muqueuse fragilisée passe alors de la rhinite infectieuse à la rhinite médicamenteuse, et le malade est loin du soulagement tant attendu.

Schématiquement, on distingue :

— La rhinite catarrhale chronique, due peut-être à la répétition d'infections aiguës ou à la présence de végétations adénoïdes, marquée par une obstruction nasale tenace et accompagnée d'un certain degré d'inflammation pharyngée.

— La rhinite hypertrophique siégeant sur la moitié inférieure des fosses nasales. L'obstruction nasale, ici constante et désagréable, augmentée par l'humidité, fait user au malade de nombreux vaso-constricteurs altérant peu à peu la muqueuse. Electro-coagulation ou chirurgie des cornets finissent par s'imposer.

— La rhinite atrophique ou ozène, avec ses croûtes verdâtres et fétides, les fosses nasales larges déformant le nez, et la pharyngite atrophique consécutive. La chirurgie s'impose ici de façon certaine avec un bon anti-infectieux adjuvant. Le 314 S, nous allons voir, peut être ce produit.

BAGOT et GUÉRIN ont remplacé par le 314 S seul toutes les associations médicamenteuses inutiles ou toxiques dont 6 de leurs malades ne pouvaient plus se passer. Une des observations est très significative : nous la reproduisons *in extenso*.

J... Henri, trente-sept ans, professeur de Lettres. Rhinorrhée abondante, mucopurulente, entraînant une obstruction nasale depuis des années.

Après résection sous-muqueuse de la cloison, cautérisation des cornets, le malade a usé tout l'arsenal vaso-constricteur. Vu pour la première fois, en février 1963 :

- fosses nasales encombrées de muco-pus ;
- muqueuses pâles, « mollasses » ;
- sinus normaux radiologiquement et à la ponction.

Traitement : 314 S, trois séances de micro-nébulisations par jour.

- Le troisième jour : aspect pratiquement inchangé ;
- Au bout de six jours : sécrétion nettement moins abondante. Le malade respire par le nez et se montre très satisfait.

On conseille une deuxième cure de 314 S au bout d'un mois à l'exclusion de tout autre produit.

Malade revu régulièrement.

Fin mai 1963, l'amélioration s'est consolidée. Fosses nasales sèches, la muqueuse bien que peu colorée a repris une consistance normale.

Chez 2 autres malades traités et suivis dans les mêmes conditions, les résultats sont analogues. Au total :

- 3 succès très favorables ;
- 2 résultats moyens ;
- 1 échec.

Trois cas d'ozène sont traités par les mêmes auteurs, utilisant 314 S en préparation à l'intervention et en complément après celle-ci : 3 succès.

Enfin, plusieurs rhinites avec réactions sinusiennes réagissent bien et rapidement au produit.

Sur 8 malades :

- 5 bons résultats ;
- 3 résultats moyens ;
- aucun échec.

Pour H. MASSON, l'efficacité est certes plus lente à se manifester et plus progressive dans les cas d'inflammations nasales tenaces que dans les infections aiguës, mais la muqueuse n'en reprend pas moins naturellement et avec douceur un aspect normal. *Dans 8 cas d'ozène :*

« On observe rapidement la chute des croûtes, la disparition ou l'atténuation de la punaisie de l'haleine. L'intervention, type Eyries, s'avère de toutes façons nécessaire, mais les instillations de soluté à base de Fusafungine jouent un rôle favorable sur la convalescence. »

Avec le 314 S (4 nébulisations, quatre fois par jour), un cas d'ozène opéré déjà onze ans auparavant est guéri en une semaine (retour à l'état post-opératoire).

Et voici 5 cas caractéristiques de rhinites trainantes et chroniques, où la Fusafungine se montre d'un intérêt certain :

• *Mme H...*, quarante-sept ans : rhinite congestive. Rhinorrhée séreuse abondante par crises, il s'agit de rhinite allergique spasmodique typique.

— Traitement : quatre nébulisations, quatre fois par jour pendant dix jours.

— Résultat : amélioration et diminution des crises de rhinorrhées. Pas d'intolérance.

• *M. B...*, soixante-trois ans : rhinite chronique chez un sujet qui a été opéré jadis d'une sinusite maxillaire avec ablation de nombreux polypes et curetage de l'ethmoïde côté droit, inflammation, muqueuse violacée très fortement infectée.

— Traitement : trois nébulisations, trois fois par jour pendant dix jours.

— Résultat : pas d'amélioration, état sans changement. Pas d'intolérance.

• *Enfant L...*, quinze mois : rhinite persistante avec poussée d'otite catarrhale récidivante.

— Traitement : trois nébulisations, quatre fois par jour pendant dix jours.

— Résultat : assèchement des fosses nasales pour la première fois obtenu. Autres thérapeutiques étant restées sans effet. Pas d'intolérance.

• *M. A...*, cinquante-huit ans : rhinite postérieure ancienne.

Le malade se plaint de « renacler » depuis de nombreuses années.

Les cures thermales ont apporté une amélioration transitoire.

— Traitement : trois nébulisations, trois fois par jour pendant quinze jours.

— Résultat : amélioration, persistance néanmoins d'un léger écoulement muqueux. Pas d'intolérance.

• *M. J...*, quarante-sept ans : rhino-pharyngo-laryngite trainante ayant résisté aux aérosols sulfamidés.

- Traitement : quatre micro-nébulisations, quatre fois par jour, pendant quinze jours.
- Résultat : amélioration mais non guérison. Traitement consolidé par cure sulfureuse. Pas d'intolérance.

Au total :

- 4 améliorations nettes ;
- 1 échec.

— Trois cas d'inflammation chronique des fosses nasales chez les fumeurs traités par 3 pulvérisations, trois fois par jour, pendant dix jours, entraînent un bon retour de la muqueuse à son état normal.

A Bordeaux, J.-J. PIQUET enregistre des résultats comparables :

— Deux cas de rhinites atrophiques de l'adulte sont des échecs prévisibles.

— Dix cas de rhinites chroniques de l'enfant durant depuis plusieurs mois (l'un des cas était compliqué d'otorrhée tubaire) : 6 bons résultats (disparition de l'infection, persistance d'un écoulement clair d'abondance variable) ; 2 améliorations très nettes (mais reprise de la rhinorrhée à l'arrêt du traitement) ; 2 échecs.

— Trois cas d'allergie naso-sinusienne n'ont pas réagi au 134 S (2 coryzas spasmodiques périodiques et 1 cas d'obstruction nasale ancienne avec cornets polypoïdes). Mais on sait l'inconstance des résultats obtenus avec les dérivés cortisoniques eux-mêmes.

En résumé, pour ce chapitre :

- 17 résultats très favorables ;
- 19 résultats moyens ;
- 9 échecs ;

soit 36 résultats satisfaisants sur 45 cas (80 %).

Ce dernier chiffre de pourcentage nous paraît à lui seul suffisamment éloquent, étant donné les difficultés thérapeutiques rencontrées dans ces indications. De plus, si l'amélioration constatée est parfois éphémère ou négligeable, il faut insister sur l'innocuité du traitement : aucun phénomène d'intolérance, aucune irritation supplémentaire n'ajoute son agression sur une muqueuse largement abreuvée déjà de « gouttes nasales ». Ceci assurément n'est pas la moins belle qualité du 314 S.

CHAPITRE II

SINUSITES

Les sinusites aiguës ou chroniques constituent un domaine d'accès difficile à la thérapeutique. A l'abri des cavités osseuses de la face, les germes s'enferment comme en un repaire aux murailles solides. Les débris sanieux accumulés bientôt par leur activité sur la muqueuse, viennent leur former une couverture supplémentaire et facilitent leur résurrection lorsque l'on croit, à force de ponctions, avoir gagné la partie. Le pus porte leurs essaims nombreux vers les coins les plus reculés, cependant que les phénomènes inflammatoires retentissent douloureusement chez leur hôte involontaire.

Il importe donc d'agir rapidement et, par conséquent, localement. On mesure alors tout l'intérêt d'un produit qui joint des qualités antiseptiques à des vertus anti-inflammatoires, ouvrant lui-même la porte, enfonçant la barrière qui le sépare des bactéries pathogènes. La Fusafungine est ce médicament et bien des malades témoignent du soulagement volontiers spectaculaire qu'elle leur apporte.

I. - SINUSITES AIGUES

On sait que ces affections présentent deux phases successives quelle que soit leur localisation : frontale ou maxillaire. La phase catarrhale, marquée par ces vives céphalées péri-orbitaires avec irradiations frontales, dentaires, radiculo-nasales, est certainement la plus accessible au traitement médical, encore nécessite-t-elle une action polyvalente à la fois décongestive et antiseptique.

A la phase de collection ou de suppuration, la simple administration médicamenteuse par voie externe (instillation nasale) est rarement suffisante. Il faut ponctionner le sinus afin d'évacuer l'amas de pus. L'injection *in situ* d'un remède anti-infectieux s'impose ensuite pour éviter le retour de l'écoulement, les anti-inflammatoires luttant contre l'œdème local et la douleur spontanée et provoquée. La radio-

graphie, incomparable moyen d'exploration des cavités sinuses, permettra de suivre l'évolution.

La première appréciation de la valeur de la Fusafungine en O.R.L. fut ainsi fournie à H. MASSON, en 1954, par injection *in situ* de cette substance en solution à 0,5 % dans 21 cas de sinusites maxillaires purulentes. Lors des premières ponctions, présence d'un pus abondant, crémeux ou verdâtre et fétide. Après chaque ponction (tous les deux ou quatre jours), injection de 5 cm³ de Fusafungine. Dans chaque cas, on observe la diminution rapide de la quantité de pus d'une ponction à l'autre. Au bout de deux à trois semaines, chez presque tous les malades, la ponction était blanche. Et la guérison s'est maintenue par la suite. Résultat à souligner, dans de nombreuses observations, des injections de pénicilline, solumédine, sulfamides avaient été pratiquées auparavant sans aucun effet et le soulagement apparut dès les premières applications de Fusafungine.

Voici 3 de ces observations :

• *Sinusite maxillaire gauche aiguë vérifiée par radiographie*

- 7 mars 1952 : P.S.M.G. — Pus ++ Fusafungine ;
- 11 mars 1952 : P.S.M.G. — Pus + Fusafungine ;
- 14 mars 1952 : P.S.M.G. — Pus ++ Fusafungine ;
- 17 mars 1952 : P.S.M.G. — Pus 0 Fusafungine.

La guérison clinique s'est maintenue.

• *Sinusite fronto-maxillaire droite aiguë avec violente sinusalgie frontale.*

- P.S.M.D. — Pus +++ crémeux, épais, Fusafungine.
- Deux jours après : P.S.M.D. — Pus ++ Fusafungine.
- Deux jours après : P.S.M.D. — Pus 0.

La guérison clinique s'est maintenue.

• *Sinusite maxillaire droite aiguë ayant résisté aux ponctions suivies de réinjection d'un mélange de pénicilline-solumédine*

- P.S.M.D. — Pus +++ Fusafungine.
- Deux jours après, P.S.M.D. — Pus + Fusafungine.

Cavité close remplie de pus, le sinus se prête donc bien à l'introduction de la Fusafungine *in situ*. Son efficacité peut y être vérifiée facilement et l'injection y est sans danger.

Il était cependant d'un grand intérêt, dès qu'apparut le 314 S, de savoir dans quelle mesure le micro-brouillard pouvait atteindre le sinus sans qu'il soit besoin de l'y injecter. La présence de pus dans le méat moyen reste l'indication formelle de la ponction ; mais les

nouvelles observations rapportées font état d'une action sans ressemblance avec celle des produits antérieurs.

Il apparaît véritablement que la substance « débouche » le sinus, ouvre le méat congestionné, œdématié avant d'y pénétrer.

H. MASSON rapporte 3 nouveaux cas, où l'efficacité n'est évidemment pas immédiate, mais certaine : 1 excellent résultat, 1 bon, 1 échec. Ces malades ambulatoires n'ont malheureusement pu être suivis par la suite.

G. JOST, au contraire, présente une observation spectaculaire que nous relatons :

- M. C... Gilbert, cinquante ans. Poussée de sinusite aiguë avec céphalées frontales bilatérales et mouchage aqueux puis muco-purulent chez un sujet sans antécédents sinusiens (en cours d'épidémie grippale).

— Traitement : pulvérisations cinq fois par jour pendant une semaine, associées à un traitement général par petites doses de corticoïdes.

— Résultat : spectaculaire. Amélioration clinique en quarante-huit heures. Nettoyage radiologique. Pas d'intolérance.

Dans le cas de ce malade, si la faible addition de corticoïdes ne permet pas de mettre en exergue l'activité anti-inflammatoire de la Fusafungine, il reste néanmoins qu'elle manifeste une action antibactérienne extraordinairement nette et rapide.

Plus démonstratifs sont les 6 cas de sinusite aiguë, très favorablement influencés par le 314 S, que décrit R. MASPETIOL. Cinq de ces malades ont été guéris dans la semaine suivant le début du traitement. Chez l'un d'eux, l'activité de la Fusafungine se révèle « d'une efficacité égale à celle de la tétracycline *per os* » !

Voici ce cas :

- C. G..., vingt-neuf ans.

Sinusite ancienne évoluant par poussées intermittentes, se réchauffant à l'occasion d'un rhume banal. Rhinorrhée purulente et douleurs de la face. Cède habituellement rapidement à la tétracycline. Mais jamais spontanément.

— A l'examen : rhinorrhée purulente. Pus dans le méat moyen : sinusite typique.

— Traitement : 314 S, 3 séances par jour pendant deux jours. Devant la disparition des signes, arrêt du traitement. Reprise de la rhinorrhée, reprise du traitement, lequel est prolongé une semaine. Au bout de quarante-huit heures, disparition des signes cliniques et guérison. Arrêt du traitement. Persistance de la guérison.

Il est à signaler que les contrôles radiologiques et de laboratoire n'ont pu être pratiqués de façon régulière chez ces malades de con-

sultation. Et surtout, après traitement. Comme le note R. MASPETIOL, il eût été intéressant de savoir si les prélèvements post-thérapeutiques ramèneraient des germes purement saprophytes. De même, on n'a pu mettre en évidence l'effacement du voile des sinus qui persiste quelque temps après guérison, à l'examen radiologique.

Une très intéressante étude de A. APPAIX, N. NICOLAÏ et HARTER, portant sur 17 cas de sinusites : 9 sinusites maxillaires (bi et unilatérales), 7 sinusites frontales bilatérales, 1 sinusite frontale et maxillaire, chez des malades régulièrement suivis et traités par le 314 S, a été menée de la façon suivante :

- dans 15 cas, ne furent pratiquées que des micro-nébulisations nasales (quatre à cinq fois par jour);
- dans 2 cas (sinusite maxillaire et sinusite maxillo-frontale), administration du produit après ponction sinusale.

Voici les conclusions des auteurs :

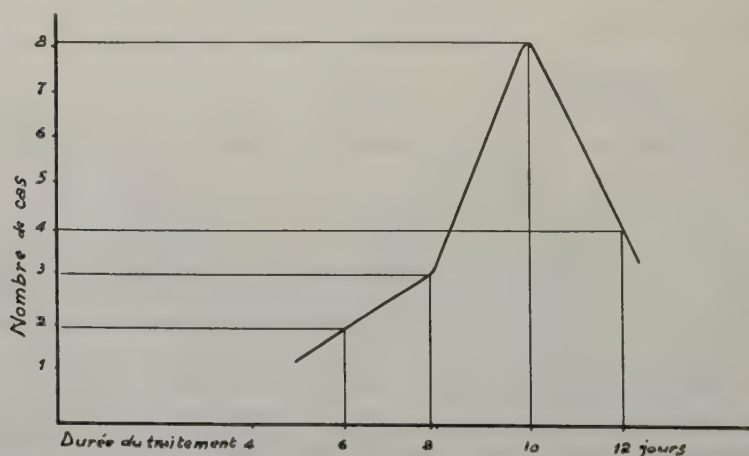
— En quarante-huit heures, les lavages ont ramené un liquide clair. Eclaircissement radiologique rapide.

— Guérison entre le sixième et le douzième jour.

— Une pharyngite associée chez quelques malades a été soignée parallèlement par voie orale (aérosol de Fusafungine). L'amélioration fut rapide.

— La tolérance a été parfaite. Numérations et formules sont restées inchangées. Retour rapide à la normale, après guérison, de la vitesse de sédimentation. Aucun cas d'intolérance.

— La durée du traitement a fait ici l'objet d'une attention toute particulière. Voici le graphique établi par les auteurs :



Soit :

— 2	guérisons en	6	jours ;
— 3	»	8	»
— 4	»	12	»
— 8	»	10	»

En moyenne : dix jours de traitement.

Au total, sur 48 sinusites aiguës, on enregistre 3 échecs et 45 succès dont plusieurs sont spectaculaires. Cette affection nous semble donc une indication majeure de la Fusafungine en « flacon aérosol ».

La perméabilité nasale est rétablie rapidement et la muqueuse est restituée intégralement dans la majorité des cas par ce seul traitement médical. Si des ponctions et des injections *in situ* s'avèrent nécessaires, la guérison clinique avec ponction blanche devient quasi assurée. Enfin, si quelques rares échecs font envisager une intervention, la guérison et la cicatrisation post-opératoires sans complication infectieuse secondaire sont rapidement obtenues avec le 314 S.

II. - SINUSITES CHRONIQUES

On connaît la ténacité de cette affection, ses crises douloureuses à répétition, la présence d'un pus intarissable dans les méats, les poussées aiguës récidivantes, l'opacité inégale, à la radio, des plages sinusales.

Ici, beaucoup plus qu'en phase aiguë, le sinus est tapissé d'un revêtement fibrineux, qui enserre les îlots pathogènes. Les poussées infectieuses surviennent à la faveur d'un orifice rétréci qui ne permet pas un drainage suffisant, mais laisse pénétrer trop facilement encore les germes nouvellement inhalés.

Les ponctions suivies de l'introduction d'agents antibiotiques et fibrinolytiques n'éviteront pas toujours l'intervention, mais pré ou post-opératoires, ils aideront à obtenir la guérison complète et à la maintenir.

La Fusafungine répond très bien à ce but, comme en témoignent quelques observations.

Quatre cas d'emploi *exclusif* du 314 S comme traitement post-opératoire d'intervention type Caldwell-Luc (BAGOT et GUÉRIN) : 3 résultats satisfaisants dont 2 excellents.

H. MASSON emploie la Fusafungine *in situ* dans 9 cas de sinusites chroniques :

- 2 cas avec polypose nasale associée : succès thérapeutique avec la Fusafungine pré et post-opératoire ;

— 7 cas de sinusites maxillaires dont 6 sont des succès plus ou moins spectaculaires.

En voici quelques exemples :

- *Sinusite maxillaire gauche chronique.*

Déjà traitée par de nombreuses ponctions, suivies d'injections de pénicilline et de sulfamides.

— 13 décembre 1952 : pus ++ Fusafungine.

— 16 décembre 1952 : pus +++.

— 3 janvier 1953 : pus 0.

Il est possible que l'affection récidive. La radiographie, après instillation de lipiodol dans le sinus, a prouvé, en effet, l'existence de polypes. Il est vraisemblable que le malade se décidera un jour à l'intervention.

Dans ce cas particulier, le produit a prouvé une efficacité supérieure à celle des antibiotiques employés.

- *Fillette de douze ans atteinte de sinusite maxillaire bilatérale chronique, vérifiée radiographiquement en novembre 1952.*

Assèchement complet des deux sinus maxillaires en trois ponctions suivies d'injections de Fusafungine. Au début du traitement, le pus était épais, crémeux, abondant et n'avait pas diminué d'abondance malgré une série de ponctions suivies d'instillations d'un mélange pénicilline-solumédine.

Depuis, la guérison s'est maintenue.

- *Il s'agit d'un médecin atteint de sinusite maxillaire chronique, vérifiée par radiographie.*

Pus ostéitique fétide abondant : ++++. Hésitant à se faire opérer, l'intéressé est traité depuis quatre mois par ponctions suivies d'injections de pénicilline et sulfamides. La recherche du germe et de l'antibiotique d'élection révèle qu'on est en présence d'une association de staphylocoques et de streptocoques résistant à la pénicilline et à la streptomycine, légèrement sensibles à l'auromycine, à la tifomycine et à la terramycine.

Une seule injection de Fusafungine assèche définitivement le sinus.

La guérison clinique se maintient.

Au total, 11 succès sur 13 malades. Les associations de la Fusafungine avec des corticoïdes ou une antibiothérapie par voie générale ont été réalisées dans un nombre assez important d'observations. Mais nous avons préféré ne tenir compte que des exemples d'emploi exclusif du produit. De toute manière, une fois de plus, il nous faut reconnaître ici que :

- l'action anti-infectieuse et anti-inflammatoire est remarquable ;
- les phénomènes douloureux sont rapidement influencés ;
- la tolérance est parfaite.

CHAPITRE III

PHARYNGITES

Si les cavités sinuses et l'étroit pertuis qui les fait communiquer avec les fosses nasales posent sans nul doute des problèmes à qui veut y introduire un agent thérapeutique, le carrefour pharyngien s'avère, lui, beaucoup plus accessible. On y parvient en franchissant une cavité buccale bien plus large que les fosses nasales et qui est facilement béante. L'apparition du badigeonnage remonte donc probablement à une date très ancienne. N'est-il pas très satisfaisant à l'esprit ce procédé qui consiste à barbouiller directement la muqueuse enflammée d'un remède antiseptique et lénifiant ? Malheureusement, le malade ne trouve guère à son goût cet attouchement qui excite des zones réflexogènes de contrôle difficile et provoque toux et spasmes nauséeux. Nous ne reviendrons pas sur les mérites de l'aérosol, mais il faut convenir que l'agrément de ce procédé n'a d'égal que son efficacité. Et quand on peut appliquer sur toute l'étendue du pharynx irrité un brouillard à base de Fusafungine, le soulagement ne tarde pas. Nous distinguerons cependant ici l'action de l'antibiotique dans les cas de pharyngite chronique hypertrophique ou granuleuse et sur les pharyngites aiguës.

Ces dernières se révélant, comme les rhinites, très sensibles au produit. Ces deux affections sont du reste souvent associées et bien des observations que nous avons citées plus haut, au chapitre « Rhinites », se trouvaient être des rhino-pharyngites. Les affections chroniques du pharynx, nous allons le voir, s'avèrent beaucoup plus tenaces.

Nous nous adresserons d'abord aux travaux effectués à Bordeaux, dans le Service du Professeur PORTMANN.

Sur 18 pharyngites, on note :

- 1 excellent résultat ;
- 4 bons ;
- 5 assez bons ;
- 8 échecs.

Il convient cependant d'éclairer un peu ces résultats (satisfaisants à 55 %).

Parmi ces 18 observations, on relève 4 *pharyngites aiguës*, sur lesquelles le 314 S a donné les effets suivants :

- premier cas : amélioration pendant la durée du traitement (dix jours);
- deuxième cas : disparition des signes douloureux après huit jours ;
- troisième cas : amélioré en cinq jours ; guéri en huit ;
- quatrième cas : amélioration très nette après cinq jours de traitement.

Cependant 13 autres malades, *fumeurs* pour la plupart, se sont présentés à la consultation porteurs d'un *pharynx granuleux* ou de *paresthésies pharyngées*.

Après huit à dix jours de traitement par le 314 S :

- 6 ne présentent aucune amélioration ;
- les 7 autres sont plus ou moins améliorés, mais ce meilleur état ne tient que par poursuite des aërolisations.

Le traitement local n'est donc pas ici suffisant. Mais sur une muqueuse aussi remaniée et soumise à une irritation permanente, cela n'est pas pour nous surprendre. Notons en outre le bon effet antalgique de l'antibiotique et l'amélioration au moins subjective enregistrée pendant l'application.

Deux *pharyngites hypertrophiques chroniques* se sont trouvées parallèlement améliorées par huit à dix jours de traitement.

L'auteur considère que l'action de la Fusafungine est « à retenir, particulièrement sous forme de cures répétées à trois semaines, un mois d'intervalle ».

Chez les autres cliniciens, on relève les statistiques suivantes :

Pour G. JOST : 8 cas d'inflammation du pharynx.

Les trois premiers, des « *pharyngites granuleuses* » : action nulle du produit. Les deux suivants concernent :

- une *pharyngite* « diffuse, d'aspect vernissé » ;
- une *pharyngite granuleuse discrète* avec hypertrophie amygdalienne.

Légère amélioration pour ces deux cas.

Enfin, discrète amélioration encore chez une malade nerveuse présentant des *paresthésies pharyngées* et un *pharynx* un peu granuleux.

Pas d'action sur un septième cas d'inflammation des cordes vocales avec pharyngite.

Enfin, après cordectomie, l'inflammation résiduelle d'un huitième malade a été favorablement influencée par le produit.

R. MASPETIOL donne 6 cas de pharyngo-trachéites, tous très favorablement influencés par la Fusafungine puisque la guérison est survenue entre le troisième et le cinquième jour du traitement.

Nous reviendrons sur ces cas, rejoignant un peu le domaine de la pneumologie.

H. MASSON publie 18 cas de rhino-pharyngites postérieures et infections post-amygdalectomies, où il enregistre :

- 16 succès ;
- 1 résultat moyen ;
- 1 échec.

Tolérance excellente pour tous.

J.-J. PIQUET obtient 4 guérisons dans 4 cas de pharyngite aiguë de l'adulte et des améliorations variables mais nettes chez 5 malades adultes atteints de pharyngites catarrhales et hypertrophiques.

Disparition complète des signes fonctionnels au bout de cinq à six jours pour les deux premiers cas. Amélioration certaine pour les trois autres. Un sixième cas a été un échec.

BAGOT et GUÉRIN, enfin, enregistrent un résultat favorable et un échec de l'aérosolisation sur 2 pharyngites chroniques d'aspect vernissé.

Au total, pour l'ensemble de ces affections aiguës ou chroniques du pharynx et du naso-pharynx, on a :

— Résultats excellents	24
— » bons	10
— » assez bons	19
— Echecs	15
<i>Total</i>	68

Soit 53 sur 68, ou 78 % de résultats satisfaisants, compte tenu des déceptions que l'on enregistre avec les produits similaires dans le traitement des affections chroniques du pharynx.

Rappelons encore les 105 cas de rhino-pharyngites du Docteur MASSON traités pour la plupart avec des résultats heureux, par instillations nasales à 0,5 % de Fusafungine. Comme nous le disions au cours de l'étude pharmacologique, ce soluté plus concentré que l'aéro-

sol se montre aussi volontiers plus efficace pour lutter contre une irritation pharyngienne, d'origine tabagique par exemple. Néanmoins, le 314 S nous paraît apporter un soulagement plus prompt et aussi plus constant que les produits antérieurs à ces gorges en proie à une inflammation chronique et surtout aiguë. Le chapitre suivant concernant les angines et amygdalites aiguës en est une preuve supplémentaire.

CHAPITRE IV

ANGINES

Les formations lymphoïdes situées entre les piliers du voile du palais jouent un rôle de dépoussiérage et de filtre à l'entrée des voies respiratoires et digestives. On imagine sans difficulté que nombre de germes puissent être retenus dans les cryptes amygdaliennes et l'on sait l'action nocive qu'exercent sur eux les lymphocytes. Cependant, à elles seules les amygdales s'avèrent incapables de lutter contre telles bactéries à la virulence particulière, surtout si par ailleurs l'organisme se trouve affaibli ou en lutte déjà contre une autre agression telle que le froid ambiant. Aussi, pour peu qu'une hypertrophie naturelle de ces formations s'ajoute au tableau, leur congestion, leur inflammation va s'ensuivre, fréquente, rendant pénible la déglutition et faisant courir au malade de sérieux dangers. C'est par l'intermédiaire des amygdales, en effet, que les germes vont pouvoir émigrer vers le rein, le cœur ou les articulations, en empruntant la voie lymphatique ou sanguine. Une angine sévère ou même banale en apparence peut annoncer bien des maladies infectieuses, chez l'enfant en particulier. A côté de la méningite cérébro-spinale et des maladies éruptives à virus, mentionnons les streptococcies, les pneumococcies, les staphylococcies, etc.

Il faut donc atteindre ces agents pathogènes dès leur première manifestation clinique, c'est-à-dire dès l'angine.

Ici, l'antibiothérapie locale ne peut souvent suffire si les signes généraux présentent quelque caractère de gravité. La nécessité d'agir vite et de « taper fort » fait facilement entreprendre un traitement anti-infectieux général. Néanmoins, il faut pouvoir soulager rapidement le malade et lui permettre de déglutir normalement. Une application antiseptique locale complémentaire n'est pas à négliger d'autre part.

La Fusafungine permet de lutter contre l'inflammation et apporte un effet antalgique accueilli avec reconnaissance par de nombreux

malades. Si l'affection n'est pas trop sévère, la seule application du 314 S et de ses vertus anti-infectieuses peut décider de la guérison.

Parmi les observations effectuées par G. JOST, à Lariboisière, on relève 2 cas d'angines aiguës, érythémateuse et érythémato-pultacée. La première était trop grave pour que l'on emploie l'aérosol seul. Mais celui-ci y manifeste un bon effet antalgique. Le deuxième cas, une angine rouge, modérément hyperthermique, est un résultat favorable (guérison en trois jours).

A Bichat, R. MASPETIOL traite 17 cas d'angines érythémateuses ou érythémato-pultacées par 4 à 6 séances de pulvérisations par jour.

Les guérisons surviennent en moyenne entre le quatrième et le sixième jour. Il s'agit d'angines banales avec hyperthermie légère vers 38°, sans contexte pulmonaire, rénal ou articulaire. Ces 17 cas sont 17 succès sans aucune manifestation d'intolérance.

H. MASSON cite 2 cas d'angines banales chez des malades ambulatoires où les résultats se sont montrés excellents, disparition rapide de l'inflammation des amygdales.

BAGOT et GUÉRIN rapportent, eux, 9 autres observations d'angines érythémato-pultacées banales, avec dysphagie nette, sans signes généraux majeurs. Dans la plupart des cas, la gêne à la déglutition a disparu en quarante-huit heures. Et, au total, ce sont :

- 6 résultats très bons ;
- 3 bons résultats ;
- aucun échec.

Les mêmes auteurs enregistrent également un résultat favorable sur deux amygdalites chroniques en poussée de réchauffement. L'intervention a pu être conseillée au bout de trois jours à la malade.

Enfin, PORTMANN traite des atteintes diverses de l'amygdale par le 314 S seul ou en association avec une antibiothérapie générale. Il note :

- Sur 10 angines érythémateuses ou érythémato-pultacées :
 - 1 guérison au 4^e jour ;
 - 5 » 5^e »
 - 1 » 6^e »
 - 1 » 8^e »
 - 1 » 10^e »
- Deux angines de Moure : guérison entre le cinquième et le huitième jour.

- Deux angines aphteuses : amélioration en quatre à cinq jours ; guérison en huit à dix jours (traitement : polyvitamines + 314 S).
- Une amygdalite avec œdème des piliers guérie en six jours.
- 1 cas d'angines à répétition, amélioré en quatre jours, mais ne se maintient que par cures de quatre-cinq jours, deux fois par mois.

Au total, 16 observations où les résultats se montrent satisfaisants et où la tolérance est parfaite.

* *

Les angines aiguës érythémateuses ou érythémato-pultacées constituent donc une autre excellente indication de la Fusafungine. Sans contexte parallèle cardiaque ou articulaire, avec une fièvre modérée, on peut se contenter à coup sûr de l'aérosol seul, puisque sur 48 malades cités plus haut, on a obtenu 48 succès. Et l'intérêt de ce très fort pourcentage se trouve encore augmenté par le fait qu'il s'agit ici de guérisons cliniques et non d'améliorations passagères. En revanche, les amygdalites chroniques ne sont qu'améliorées. Soulignons que de courtes cures de quelques jours, une à deux fois par mois, suffisent ordinairement à entretenir cette amélioration.

En association avec des antibiotiques généraux, l'aérosolthérapie au 314 S constitue un traitement complémentaire particulièrement utile dans les angines, puisqu'elle contribue au bon confort du malade en diminuant l'inflammation, en luttant contre la douleur et la dysphagie, et qu'elle ajoute enfin son action antiseptique propre, progressive et douce.

CHAPITRE V

LARYNGITES — OTITES

I. - LARYNGITES

Le larynx, organe de la phonation, ne peut échapper à la règle commune : il s'enflamme et s'infecte lorsque l'air inspiré lui apporte des germes pathogènes. Sa situation le protège, il est vrai, un peu. Il faut, pour l'atteindre, franchir les fosses nasales ou la cavité buccale, traverser le pharynx, échapper, lorsqu'on est bactérie, aux amygdales et aux sinus piriformes. Et s'il n'existe pas au moins un certain « surmenage » vocal, une irritation locale, la laryngite apparaît en vérité beaucoup moins fréquemment que la rhino-pharyngite. Mais à partir de cette dernière, l'infection peut descendre et gagner les replis vocaux.

D'autre part, une atteinte du larynx est souvent le point de départ ou le relais d'une infection descendante des voies aériennes. Au-dessous du sinus glottique, rien, aucune barrière naturelle, sinon la résistance propre de la muqueuse et les mouvements ciliaires, n'arrête la propagation de l'inflammation. La trachéite puis la bronchite suivent la laryngite presque inexorablement, en l'absence de thérapeutique.

Nous évoquions plus haut le rôle important de l'irritation locale. Il est capital au niveau du larynx. Et les vibrations des cordes vocales en sont le principal élément. Rien de plus facile à ce chanteur ou à ce camelot qui « forcent » leur voix, surtout en dehors de son « registre » propre, de provoquer et d'entretenir ces inflammations aiguës ou chroniques du larynx, et d'aboutir trop rapidement à cette dramatique déformation de la voix par épaissement des cordes vocales. Evoquons encore l'influence néfaste du tabac sur le larynx, la fréquence des laryngites chroniques chez le fumeur, ainsi que des néoformations malignes ; on sait le parallélisme des processus inflammatoire et tumoral. Le passage du premier au second, pour n'être pas inéluctable, ne s'en produit pas moins souvent. Il importe donc de

lutter énergiquement contre toute inflammation laryngée, non seulement en raison de la gêne ressentie, mais encore par les risques qu'encourt le malade.

Certes, il ne faut pas s'exagérer ces dangers, mais le seul fait de leur existence doit les faire prendre en considération.

La Fusafungine s'impose ici encore de façon certaine. Jugeons-en : Six cas de laryngite aiguë sont rapportés par R. MASPETIOL :

- 4 cas de guérison au septième jour ;
- 1 malade non guéri au quatrième jour et non revu ensuite ;
- 1 échec dû à une irritation pharyngée (laryngite post-grippale).

A souligner que 6 séances de traitement quotidiennes se sont ici révélées nécessaires. (Un seul essai à 4 séances par jour n'a pas permis de constater une amélioration au quatrième jour. Le passage à 6 aérosolisations entraînait la guérison trois jours plus tard.)

Six cas d'inflammations laryngées diverses ont bénéficié du 314 S dans le Service de G. JOST, à Paris.

On enregistre 3 résultats favorables dans :

- les suites d'ablation d'un polype juxta-commissural ;
- une laryngite aiguë catarrhale ;
- et une inflammation avec fausses membranes d'étiologie imprécise ;

et 3 échecs dans :

- une laryngite tuberculeuse au-dessus des possibilités thérapeutiques de la Fusafungine ;
- deux laryngites chroniques où la dysphonie n'a pu être améliorée, mais d'une part le traitement entrepris (5 nébulisations, trois fois par jour) était peut-être insuffisant et, d'autre part, l'un de ces derniers malades (un ancien gazé de 1914-1918) déclare avoir été soulagé de son emphysème pulmonaire.

H. MASSON enregistre 7 résultats excellents dans 7 cas de laryngites aiguës ou chroniques :

- *Pharyngo-laryngite subaiguë* ayant résisté à plusieurs traitements d'aérosols sulfamidés (malade de soixante-huit ans).
 - Traitement : 4 nébulisations cinq fois par jour par voie nasale et pharyngée.
 - Résultat : guérison en dix jours sans intolérance.

- *Inflammation des cordes vocales droites chez un chanteur de l'Opéra extrêmement gêné du point de vue professionnel.*
 - Traitement : 4 *aérosolisations quatre fois par jour pendant dix jours.*
 - Résultat : amélioration régulière et progressive jusqu'à la guérison. Pas d'intolérance.

- *Laryngite et toux quinteuse, chez un enfant de huit ans, en pension.*

Facilité de traitement par le 314 S qui se révèle ici très pratique, le jeune garçon se traitant lui-même sans difficulté.

 - Traitement : 4 *aérosolisations par voie nasale et buccale quatre fois par jour pendant quinze jours.*
 - Résultat : guérison de l'inflammation jusqu'alors tenace datant de deux mois. Pas d'intolérance.

BAGOT et GUÉRIN rapportent 11 cas de laryngites, laryngo-trachéites et bronchites, soit :

- 6 bons résultats ;
- 3 résultats moyens ;
- 2 échecs.

Nous reviendrons sur le chapitre « Bronchites », cependant voici l'un des cas de laryngites :

- *M. P... Jules, cinquante-deux ans : bacilliose pulmonaire et laryngite stabilisée depuis huit ans.*

Le 9 février, hospitalisé pour « aphonie ». L'interrogatoire révèle une dysphonie chronique remontant à l'accident bacillaire. Depuis huit jours, voix pratiquement éteinte.

Laryngoscopie : cordes vocales hyperplasiques, congestives, recouvertes de sécrétions muco-purulentes et s'affrontant mal en adduction. Tableau de laryngite chronique réchauffée.

Le malade étant hospitalisé, on élimine toute récurrence de bacilliose et on prescrit seulement 314 S : 6 *séances par jour*. 3 nébulisations à chaque séance + repos vocal.

Amélioration vocale sensible en trois jours.

En huit jours, l'aspect laryngé s'est nettement modifié : les cordes vocales restent hyperplasiques mais moins congestives. Les sécrétions muco-purulentes ont presque disparu.

— *Traitement poursuivi pendant quinze jours.*

Le Professeur PORTMANN, enfin, a essayé 314 S dans 5 cas de laryngites :

- 4 cas de laryngites chroniques ;
- et 1 cas d'inflammation généralisée du pharyngo-larynx chez un opéré d'épithélioma de la corde vocale droite deux ans auparavant.

Les résultats ont été les suivants :

- bons : 2 ;
- assez bon : 1 ;
- nuls : 2.

Malgré le repos vocal ou la suppression du tabac, la prolongation du traitement pendant dix à quinze jours n'entraîne donc pas ici de résultats spectaculaires. On sait la ténacité habituelle de ces affections chroniques. Néanmoins, l'auteur recommande à ses malades, dans les cas d'inflammation chronique (tabac, alcool, excès vocaux), de *repren-
dre chaque mois le traitement sous formes de petites cures de cinq à huit jours de suite*. Cette formule nous paraît en effet d'un bénéfice certain, surtout si on l'associe dans le même temps à la suppression de l'irritation locale. Il va de soi cependant que l'entretien constant de l'inflammation par malmenage vocal, difficile à éviter chez des instituteurs ou des chanteurs, ne permet pas au produit de manifester toute son activité. Les améliorations constatées, parfois très nettes, n'en ont donc que plus de valeur.

Au terme de ce chapitre, insistons sur l'avantage particulier de l'aérosolthérapie dans le traitement des affections du larynx. Cette voie d'introduction médicamenteuse ne peut ici se comparer à nulle autre. Le traitement reste local, la muqueuse est atteinte dans son ensemble, et la durée du traitement nécessairement plus longue en cas d'affection chronique reste cependant dans des limites assez étroites (cinq à dix jours en moyenne).

Sur 35 malades atteints de laryngite, les statistiques donnent donc ceci :

- 27 résultats satisfaisants (77 %) ;
- 8 échecs.

Pourcentage un peu inférieur à ceux que nous avons enregistrés depuis le début de cette étude, mais il nous semble encore très avantageux de pouvoir soulager un peu plus des trois quarts des malades.

II. - OTITES

Nous n'avons pu disposer que de fort peu d'observations d'otites traitées par la Fusafungine. Il est certain que l'administration d'aérosol par voie nasale ou orale donne d'heureux résultats sur le catarrhe tubaire accompagnant souvent les rhinites. En huit jours, la guérison est ordinairement obtenue. Nous en donnons deux exemples ci-dessous.

De même, toute inflammation du conduit auditif réagit favorablement au 314 S. Le produit n'étant pas particulièrement huileux peut facilement être utilisé en instillations ou pulvérisations locales sans crainte d'action fâcheuse sur un cholestéatome.

Dans les otites chroniques, un traitement médical mérite d'être tenté avant de recourir à la chirurgie. Ici, la désinfection locale large et prolongée peut être pratiquée avec le 314 S :

- *Cas de M. B...* : otite moyenne droite post-grippale avec opacification des sinus frontaux dans leur ensemble. Malgré des aérosols à la pénicilline, des instillations de néomycine et une cure d'antibiotique par voie générale, l'infection persiste au huitième jour. On prescrit alors la Fusafungine aérosol, bi-quotidienne, intra-nasale et auriculaire. Les résultats sont excellents en quelques jours.

- *M. D...*

- Catarrhe tubaire gauche.

- Eperon de la cloison.

- Rhinite.

- Résection sous-muqueuse de la cloison.

- Fusafungine en instillations nasales.

- Tout rentre dans l'ordre en huit jours.

- *Mme P...* : en traitement depuis 1959 pour rhinite et catarrhe tubaire chronique.

- Fusafungine mise en pulvérisation en novembre 1956, nez et gorge.

- Effet très heureux et progressif du produit en une huitaine de jours.

CHAPITRE VI

INDICATIONS PARTICULIERES

Nous avons donc à présent passé en revue l'ensemble des affections aiguës et chroniques des voies respiratoires supérieures. Il reste à envisager quelques indications particulières, concernant notamment les suites opératoires, dans la sphère O.R.L., et les infections accompagnant les processus cancéreux.

Après quoi, nous parlerons de quelques inflammations bronchiques aiguës ou chroniques essentielles ou sur terrain allergique.

Un paragraphe sera enfin consacré à quelques observations du premier âge. Nous y montrerons la bonne tolérance du médicament.

I. - SUITES OPERATOIRES

Ce chapitre sera nécessairement un peu disparate, puisque nous avons été conduits pour la clarté de l'exposé à grouper ici la plupart des essais tentés par les différents auteurs pour des interventions diverses.

A) Amygdales

— Sept cas d'enfants après intervention : amygdales et végétations adénoïdes (H. MASSON). Traitement : *3 aérosolisations trois fois par jour pendant huit jours*. Résultat : guérison rapide sans inflammation consécutive. Pas d'intolérance.

• M. B..., vingt-huit ans : inflammation post-opératoire après coagulation des amygdales.

— Traitement : *3 aérosolisations trois fois par jour pendant huit jours*.

— Résultat : suites normales, cicatrisation rapide. Pas d'intolérance.

— Deux cas mentionnés par M. PORTMANN d'amygdalectomie chez des adolescents de dix-huit ans. « Dans les suites opératoires, le 314 S amène une légère amélioration des douleurs. »

B) Fosses nasales

— Quatre cas de rhinite chez des opérés (G. JOST) déjà mentionnés à ce chapitre : 81 % de bons résultats.

— Trois cas après cautérisation des cornets.

— Deux cas de résection sous-muqueuse de la cloison (H. MASON).

Traitement : 3 nébulisations trois fois par jour pendant huit jours.

Résultat : cicatrisation rapide et bonne — sans intolérance.

Au chapitre « Rhinites chroniques », nous avons présenté 11 cas d'ozène où le 314 S fut utilisé en préparation à l'intervention et comme complément après celle-ci. L'amélioration fut manifeste et les auteurs n'hésitent pas à parler de succès :

• *N... Marie-Louise*, dix-neuf ans. Ozène évoluant depuis la puberté avec croûtes adhérentes et fétides.

Janvier 1963 : intervention sur le premier côté, après cure de 314 S, 5 micro-pulvérisations par jour pendant une semaine.

Les fosses nasales sont pratiquement nettoyées, les quelques croûtes restantes peu adhérentes et moins fétides. Nous prescrivons Fusafungine aérosol : 3 micro-pulvérisations dans les suites opératoires.

Lors de l'intervention sur le deuxième côté (mai 1963) : même utilisation, avec succès, du 314 S.

C) Larynx

• *Mme Le B...*, quarante-sept ans : utilisation post-opératoire après ablation de polype du larynx.

— Traitement : 3 aérosolisations trois fois par jour pendant huit jours.

— Résultat : suites opératoires normales. Pas d'intolérance.

Suites opératoires de laryngectomie : 6 cas concernant des malades ayant subi des laryngectomies totales ou partielles et chez lesquels les nébulisations ont été faites au niveau de l'orifice canulaire à titre systématique (G. JOST). On relève :

— 2 résultats excellents ;

— 3 résultats bons ;

— 1 assez bon.

Macération rapidement asséchée autour de l'orifice de trachéotomie et cicatrisation rapide et bonne. Disparition de la toux et de l'expectoration muco-purulente à bref délai (trois à cinq jours). On peut donc parler ici d'une remarquable action. (La dose moyenne était de trois pulvérisations cinq fois par jour.)

D) Sinus

Nous avons vu que la Fusafungine pouvait apporter un soulagement rapide dans toutes les sinusites aiguës ou chroniques par son effet anti-inflammatoire débouchant un méat fermé par l'œdème, et pénétrant ainsi jusqu'à la cavité. Son introduction *in situ* aboutissant au même résultat, sans doute plus rapidement. Mais il peut être indispensable devant les rares échecs de cette méthode de pratiquer une intervention. Nous pensons particulièrement aux sinusites chroniques. Quelle que soit la localisation, frontale ou maxillaire, et la voie d'abord, les effets progressifs et durables de la Fusafungine ne peuvent que contribuer à une cicatrisation rapide sans complication.

- *Monsieur B...*, vu le 3 octobre 1960 pour sinusite frontale.

A l'examen :

- céphalées sus-orbitaires fréquentes, surtout à droite ;
- rhinorrhée purulente importante.

D'autre part, troubles de la mémoire depuis quelques temps, attribués à un accident de la circulation il y a sept mois.

La radiographie des sinus fronto-maxillaires pratiquée le 8 novembre 1960 montre :

- opacité du sinus frontal droit ;
- épaississement de la muqueuse du sinus frontal gauche ;
- opacité arrondie du toit du sinus maxillaire droit.

Le 23 novembre 1960 : Caldwell-Luc droit.

Le 7 décembre 1960 : Caldwell-Luc gauche.

Le 314 S est prescrit le 8 décembre. La perméabilité nasale se rétablit et la muqueuse est guérie.

Donc, les suites opératoires et l'infection ont été heureusement influencées.

En conclusion de ce chapitre :

- 37 résultats satisfaisants sur 38 cas, soit 97 %.

II. - CANCERS

L'idée pouvait venir d'utiliser la Fusafungine ou le 314 S comme base de l'aérosolthérapie dans les cas de lésions cancéreuses infectées de l'arbre respiratoire. Le malade se trouve en effet particulièrement incommodé par l'expectoration intarissable muco-purulente, la fétidité de l'haleine et les complications pulmonaires inévitables après trachéotomie. D'autre part, on sait les désagréments du traitement radio ou cobalthérapie : manifestations de radio-mucite, sécheresse buccale. Est-il possible d'améliorer le « confort de l'irradiation » par la Fusafungine ?

BAGOT et GUÉRIN ont fait une intéressante distinction entre les malades présentant diverses manifestations de radio-mucite et les sécrétions crouteuses ou muco-purulentes dues à la mise en place d'une canule trachéale. Pour ces auteurs, les signes fonctionnels ressentis au niveau de la cavité buccale et du pharynx après radio ou cobalthérapie ne sont guère influencés. Par contre, on note une action, non négligeable dans certains cas, du 314 S introduit par la canule sur la purulence des sécrétions. Le produit représente un « traitement d'appoint intéressant pour la détersion de la muqueuse trachéale ».

Pour APPAIX, NICOLAÏ et HARTER, le produit « ne paraît pas avoir d'effet appréciable » sur la bronchorrhée des trachéotomisés récents. Cet état pathologique, qui ne ressemble pas à la bronchite ordinaire, s'était installé en moyenne une semaine avant le début du traitement. Sur 15 malades présentant des lésions cancéreuses haut situées, on ne signale guère que trois améliorations au bout de quinze à vingt jours de traitement. Celui-ci fut institué en adaptant l'embout buccal de l'appareil à la canule, comme précédemment. La dose était de 5 aérosolisations, quatre fois par jour.

L'hypersécrétion bronchique représente ici une gêne considérable au traitement, le « lavage » continu des bronches empêchant la mise au contact de la Fusafungine et de la muqueuse. D'autre part, il est presque évident que seul un hypothétique traitement étiologique aurait pu apporter un soulagement notable.

G. JOST relate quelques très intéressantes observations de cas analogues où le 314 S « s'est avéré d'un usage très utile », outre l'amélioration parfois marquée de l'infection locale dans de nombreux cancers cratériformes de la base de la langue, ou dans ces volumineuses lésions maxillo-jugales inopérables, on constate un effet nettement bénéfique sur le plan psychique (goût agréable, parfum de la solution) de ces pulvérisations aisément pratiquées par le malade lui-même ou par l'infirmière.

• *Monsieur L... Gaston*, soixante-six ans : cancer de la base de la langue traité par radiothérapie palliative (volumineuse adénopathie à gauche).

— Gêne à la déglutition.

— Fétidité de l'haleine.

A l'examen : cratère qui occupe toute la base de la langue.

— Traitement : 5 pulvérisations cinq fois par jour pendant quinze jours.

— Résultat : le sujet déclare mieux avaler.

A noter la diminution nette de la fétidité. Pas d'intolérance.

• *Monsieur Y... Gustave*, soixante-quatre ans : cancer de la commissure inter-maxillaire gauche ayant envahi la partie voisine de la joue et de la base de la langue.

Abstention thérapeutique en raison de l'état général précaire avec intoxication éthylique massive.

— Traitement : 5 pulvérisations quatre fois par jour pendant dix jours.

— Résultat : les lésions ont un caractère moins infecté en surface qu'avant le traitement. Pas d'intolérance.

• *Monsieur L... Robert* : carcinome de la face muqueuse de la joue gauche étendu de l'articulation temporo-maxillaire à la commissure buccale. Aspect bourgeonnant, sanieux, ulcéro-nécrotique et infecté avec douleurs à la pression et leucocytose à 12.000.

— Traitement : essai de pulvérisations locales de 3 pulvérisations cinq fois par jour.

— Résultat : après quatre jours de traitement, la tumeur prend un aspect propre en surface. Diminution de la difficulté à avaler très favorable. Pas d'intolérance.

• *Monsieur W... Henri*, soixante-dix-sept ans : volumineuse tumeur ulcéro-infiltrante du plancher de la bouche touchant les deux côtés en fer à cheval.

On décide une radiothérapie palliative pure.

Le sujet ressent quelques douleurs et surtout le caractère infecté de la lésion et la fétidité de l'haleine est très pénible pour le patient et son entourage.

— Traitement : 3 pulvérisations quatre fois par jour pendant quinze jours.

— Résultat : aspect moins infecté de la lésion. Fétidité diminuée. Pas d'intolérance.

Deux malades en cours de radiothérapie ont été également traités par aérosolisations de Fusafungine. On constate peu d'action sur la sécheresse buccale et sur les brûlures pharyngées. Un certain effet sur la purulence de l'expectoration se manifeste dans 1 cas.

• *Monsieur R... Louis*, soixante ans : épithélioma du sinus piriforme gauche dont le début apparent à deux mois environ (otalgie gauche). Traité par radiothérapie (4 champs de 4.500 r). Stase pharyngée, expectoration purulente. Dysphagie.

— Traitement : 4 pulvérisations quatre fois par jour, le 7 juin 1962.

— Résultat : diminution de l'expectoration qui perd son caractère purulent, amélioration de la dysphagie. Pas d'intolérance.

• *Monsieur B... Louis*, cinquante-six ans : cancer du sinus piriforme gauche traité par cobalthérapie avec décision d'une intervention éventuelle après 2.500 r.

Après 2.500 r : la lésion a complètement fondu, on décide de continuer le traitement.

Le malade se plaint de sensation de sécheresse et de douleurs assez vives dans la région pharyngée basse gauche, localement. Hormis la réaction œdémateuse à la radiothérapie, plus de trace de la tumeur.

— Traitement : 4 pulvérisations quatre fois par jour pendant dix jours.

— Résultat : amélioration des douleurs. Sensation de sécheresse inchangée.

Sept malades, également en cours d'irradiation, ont subi à Bordeaux une cure de nébulisations au 314 S. Les résultats ont été comparables aux précédents :

— 5 bons résultats ;

— 1 assez bon, soit 86 % de résultats satisfaisants ;

— 1 échec.

Comme on pouvait s'y attendre, les améliorations ont été surtout marquées dans les suites opératoires : bonne cicatrisation, soulagement des douleurs, infection évitée ou diminuée. En revanche, les inconvénients dus à la radiothérapie n'ont pas subi ici encore de changement important. A signaler cependant un heureux effet du 314 S sur les douleurs et la dysphagie qu'un aiguillage de radium pour épithélioma de la base de la langue occasionnait chez deux personnes.

En résumé, et en conclusion de ce chapitre, la Fusafungine manifeste une activité certaine à des degrés divers sur l'infection locale et la purulence des sécrétions, ainsi que la fétidité de l'haleine chez les cancéreux du plancher buccal et du larynx. Elle agit très peu sur la bronchorrhée des trachéotomisés et les manifestations de radio-mucite. On peut retenir cependant le bénéfice retiré par le malade des nébulisations effectuées après mise en place d'aiguilles de radium à la base de la langue.

III. - INFLAMMATION BRONCHIQUE

Le domaine de la pathologie broncho-pulmonaire, d'accès difficile à la thérapeutique locale, se voit enfin touché par la pratique des aérosols. Certes, l'introduction dans les bronches de brouillards médicamenteux contenant des dérivés hormonaux : A.C.T.H., corticoïdes, ou des antibiotiques, ne date pas d'hier. Mais c'est récemment que

la présentation de solutions en « générateur portatif de micro-brouillard » met à la portée du malade ambulatoire ce que seul jusqu'à présent l'attirail hospitalier autorisait. Ceci est bien entendu valable pour toutes les affections de la sphère O.R.L. que nous avons passées en revue ci-dessus. Mais il méritait à notre sens d'être encore souligné dans le cadre des bronchites aiguës, ces accidents saisonniers si banaux, plus pénibles que réellement dangereux, mais qui doivent être soignés très sérieusement d'emblée, même si les signes généraux n'imposent pas l'alitement, en raison du risque de rechutes tout au long de l'hiver. Le passage à la chronicité n'est pas d'ailleurs une éventualité rare. Le risque alors est grand de découvrir un asthme associé, un emphysème, une sclérose pulmonaire.

La thérapeutique va donc suivre les règles suivantes : anti-infectieux, de préférence locaux, si la fièvre n'est pas trop élevée (donc par aérosols), dès l'accident aigu. Avec anti-inflammatoires également locaux, de manière à calmer l'irritation muqueuse et tarir les sécrétions facilement purulentes. Devant une affection chronique où les phénomènes hyper-sécrétoires jouent un rôle encore plus grand (R. ISRAËL), un produit antagoniste sera encore plus indispensable.

Le 314 S apportait ce triple avantage :

- présentation sous forme d'aérosol portatif : bonne introduction médicamenteuse ;
- principe antibiotique restant local ;
- principe anti-inflammatoire ne faisant qu'un avec le précédent : simplification de la formule, innocuité, tolérance excellentes, inutilité d'éphédriniques associés.

Il ne restait plus qu'un pas à franchir : utiliser ces vertus en clinique humaine. Beaucoup l'ont fait et s'en sont trouvés bien.

En 1954, H. MASSON traite un cas d'asthme à point de départ nasal avec rhinite chronique par instillations nasales seules de Fusafungine en solution à 0,5 % : le résultat est spectaculaire, « guérison presque immédiate et de l'infection et des crises d'asthme qui se produisaient presque sans interruption ».

Mais c'est à Nancy, dans le Service du Professeur SADOUL, qu'une véritable étude pneumologique a été réalisée sur 40 bronchitiques chroniques, avec bilan clinique, radiologique, bactériologique avant et après traitement. Celui-ci comprenait 3 inhalations de 314 S six fois par jour pendant dix jours, à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Aucune réaction secondaire ne fut observée.

Les signes cliniques subirent une amélioration générale, avec diminution de l'expectoration dans 58 % des cas et diminution ou dispa-

rition de la purulence pour une vingtaine de malades. Conformément au spectre antibactérien de la Funsafungine, les germes les plus atteints furent les germes Gram + : pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, mais on a constaté une action non négligeable sur Friedlander, coliformes, hémophilus.

R. MASPETIOL traite 6 cas de pharyngo-trachéites par 3 à 6 séances d'aérosolisations par jour. Nous le relatons ici, la pathologie trachéale nous paraissant s'apparenter beaucoup aux manifestations bronchiques. On note :

- 2 guérisons au 3^e jour ;
- 3 » 4^e »
- 1 » 5^e »

La première observation est particulièrement démonstrative :

- Il s'agit d'une femme de trente-cinq ans, sujette à de violentes douleurs rétro-sternales avec toux rauque et déchirante, sans expectoration au départ, puis en quelques heures expectoration muqueuse et muco-purulente. Ces épisodes se reproduisent avec fréquence pendant la mauvaise saison. Il est donc intéressant de comparer l'action du 314 S avec celle des produits les plus divers habituellement employés.

Signes généraux : fièvre à 37°8-38°.

Pas de lésions associées.

— Traitement : 4 séances par jour, 4 doses par séance, pendant quatre jours.

— Evolution locale : guérison en trois jours.

— Evolution générale : disparition de la fièvre en vingt-quatre heures.

Evolution écourtée par rapport aux épisodes précédents avec disparition rapide des signes subjectifs, en particulier : douleurs rétro-sternales. L'expectoration qui se prolongeait habituellement dix jours a été tarie en trois jours.

Dans les observations suivantes, l'amélioration est presque immédiate et la guérison très rapide également.

Huit cas d'inflammations bronchiques à caractère subaigu et chronique ont été observés sous traitement par la Fusafungine, à Lari-boisière (G. JOST) :

- Cas n° 1 : bronchite subaiguë à répétition (femme de trente ans).
 - Trois pulvérisations buccales et nasales par jour.
 - Soulagement « plus rapide que d'habitude ».
 - Pas d'intolérance.
- Cas n° 2 : bronchite subaiguë (femme de cinquante-six ans).
 - Trois pulvérisations, quatre fois par jour.
 - Guérison en trois jours.
 - La malade se plaint de mauvais goût de la préparation. Pas d'intolérance.

- *Cas n° 3* : broncho-pneumopathie grippale (38°5).
 - Cinq fois 3 doses par jour (+ 1.000.000 U de pénicilline).
 - Amélioration marquée en trois jours.
 - Sans intolérance.
- *Cas n° 4* : enfant de six ans, opéré, trachéotomisé. Episode bronchique purulent.
 - Cinq fois 3 pulvérisations par l'orifice canulaire.
 - En huit jours, nette diminution de la purulence, mais persistance de la bronchorrhée (cf. essais parallèles de A. APPAIX sur la bronchorrhée des trachéotomisés).
- *Cas n° 5* : bronchite chronique depuis vingt ans, en poussée aiguë chez un homme de soixante-deux ans, opéré récent (évidemment ganglionnaire cervical pour adénopathie métastatique carcinomateuse). Expectoration purulente. Gram +.
 - Cinq fois 3 doses par jour.
 - En deux jours : expectoration normale.
- *Cas n° 6* : bronchite chronique sur diverticule pharyngo-laryngé. *Etat général très mauvais* : intervention impossible (quatre fois 3 pulvérisations par jour). Antibiothérapie générale (pénicilline, streptomycine).
 - En trois jours : diminution de l'expectoration ; amélioration de l'oppression thoracique ; respiration plus facile.
 - Pas d'intolérance.
- *Cas n° 7* : homme de cinquante-neuf ans ; opéré Rethi. Bronchite chronique.
 - Trois fois 5 pulvérisations par jour.
 - La purulence de l'expectoration diminue (mais la bronchorrhée persiste chez ce trachéotomisé).
- *Cas n° 8* : homme de soixante-dix-sept ans ; cancer du larynx, inopérable, trachéotomie depuis deux ans. Bronchite chronique.
 - Traitement : 3 séances par jour.
 - Même résultat que le cas précédent.

Au total, ces 8 cas ont réagi favorablement, le malade est rapidement soulagé, respire mieux, l'expectoration perd son caractère purulent.

Le Professeur PORTMANN rapporte 2 observations du domaine de la pneumologie dont les résultats sont en revanche beaucoup moins heureux :

- *Monsieur B...*, quarante-deux ans : toux, expectoration et sensations parasthésiques diffuse au niveau du pharynx chez un *dilaté chronique des bronches*.
 - Après huit jours, *résultat nul*.
- *M. L. L...*, cinquante-neuf ans : bronchite chronique et pharynx rouge. Cordes vocales serrotiques.
 - Peu d'amélioration en quinze jours.

Ces deux malades, affligés d'une inflammation très diffuse de l'arbre respiratoire, débordaient sans doute sensiblement les possibilités du produit.

Nous terminerons par une observation de bronchite chronique, décrite par P. BAGOT et C. GUÉRIN, qui nous semble intéressante parce qu'elle met bien en évidence l'importance d'un apport médicamenteux local sur une muqueuse bronchique altérée :

• *Docteur H...*, quarante-neuf ans : bronchite chronique remontant à une dizaine d'années.

Le 24 mai : poussée subaiguë. Reprise de l'expectoration ++ et de la toux. Malade adressé de médecine pour bronchoscopie et broncho-aspiration.

A l'endoscopie, muqueuses hyperplasiques et sécrétions purulentes en grande quantité dans les deux arbres bronchiques, mais plus marquées à droite.

Broncho-aspiration soigneuse. On termine par 4 nébulisations de 314 S dans chaque bronche à travers le bronchoscope.

Ensuite, pendant quinze jours : 4 séances par jour de 3 nébulisations chacune. Les sécrétions bronchiques régressent sensiblement en quatre ou cinq jours. La toux disparaît pratiquement et le malade recouvre son état antérieur en une dizaine de jours.

Sur 58 malades, 39 se sont vus améliorés diversement, soit 67,5 % de résultats favorables. Rappelons qu'il s'agit surtout de bronchitiques chroniques, dont le traitement pose de difficiles problèmes. Nous pensons donc que le 314 S affirme sa valeur par les points suivants :

— *Spectre large*, Gram + surtout, adapté à la flore habituelle des bronches.

— *Tolérance parfaite* : possibilité de traitements prolongés (et associés à d'autres antibiotiques par voie générale si besoin est ou par aérosols).

— *Thérapeutique locale*, gage d'efficacité. *Le même produit* pouvant agir sur les voies respiratoires supérieures et les foyers septiques (sinusites chroniques) qui réensemencent constamment les bronches.

— Enfin, *action anti-inflammatoire*, agissant favorablement sur l'hyper-sécrétion bronchique. (Mais là où les dérivés cortisoniques eux-mêmes s'avèrent inconstants, il serait vain de crier au miracle. Néanmoins, effet antalgique et inhibiteur de l'oppression thoracique évident pour la Fusafungine.)

La plupart des bronchites chroniques étant généralement intriquées, il nous faut penser à l'incidence éventuelle du traitement sur le « terrain ». Chez l'asthmatique d'abord, la Fusafungine peut être

utilisée en raison de sa parfaite tolérance et il semble que son action antihistaminique aide à la résolution des crises. Nous avons relaté une observation où le soulagement est spectaculaire : guérison et de l'infection et des crises à très bref délai. Mais la prudence la plus grande reste de mise en « terrain allergique ».

Même effet chez l'emphysémateux, dont l'oppression thoracique est rapidement soulagée. Chez un sujet dont l'hypertonie et l'imperméabilité bronchiques gênent l'expiration, on mesure à quel point toute inflammation, toute infection broncho-pulmonaire est catastrophique. Il importe d'ouvrir rapidement la lumière des voies respiratoires. D'où l'intérêt de l'aérosol à base de Fusafungine luttant à la fois contre les phénomènes inflammatoires et infectieux. C'est au fond un véritable broncho-dilatateur, antiseptique, à l'action puissante et douce.

IV. - ENFANTS

Nous avons, tout au long de cet ouvrage, insisté sur l'excellente tolérance, la parfaite innocuité de la Fusafungine. C'est assez dire que l'on peut recommander l'usage du produit chez l'enfant et même le nourrisson.

En général, le jeune malade accepte facilement l'aérosol qui ne provoque chez lui aucune réaction désagréable, comme le badigeonnage, qui ne se présente pas avec la « sinistre réputation » de la piqûre et qui reste efficace, plus efficace même que beaucoup d'autres méthodes d'administration.

Quant à l'activité de la Fusafungine, sa preuve n'est plus à établir chez l'adulte. Quelques observations vont nous convaincre qu'il en est de même chez l'enfant :

● *Enfant L...*, quinze mois : rhinite persistante avec poussée d'otite catarrhale récidivante.

— Traitement : 3 nébulisations quatre fois par jour pendant dix jours.

— Résultat : assèchement des fosses nasales pour la première fois obtenu. Autres thérapeutiques restées sans effet. Pas d'intolérance.

● *Enfant P...*, dix mois : angine érythémato-pultacée avec fièvre à 38°.

— Traitement exclusif : 314 S, 3 séances par jour pendant quatre jours.

— Evolution locale : guérison.

— Evolution générale : fièvre disparue en trois jours.

R. MASPETIOL cite 9 observations d'enfants entre un et cinq ans présentant angines ou sinusites. La Fusafungine apporte la guérison en trois à cinq jours. Effet volontiers spectaculaire sur la dysphagie.

H. MASSON, nous l'avons vu, obtient, chez ses jeunes amygdaléctomisés des suites opératoires très réduites, et sans histoire, une cicatrisation rapide grâce à l'aérosolisation à base de Fusafungine.

En surtout J.J. PIQUET à Lille, expérimente le 314 S dans six cas de rhinites aiguës de l'enfant (dont *deux nourrissons de trois mois et deux enfants entre un et deux ans*): « la tolérance a été excellente dans tous les cas, même chez le nourrisson ».

Dix cas de rhinorrhée chronique muco-purulente, également chez de petits malades, et qui duraient depuis plusieurs mois sont favorablement influencés, déclare le même auteur.

Dans six cas : « Disparition de l'infection, malgré la persistance d'une rhinorrhée claire plus ou moins abondante ».

Deux autres cas « n'ont pas répondu au traitement ».

Et le Professeur PIQUET conclut :

« Il faut insister sur l'excellente tolérance du médicament chez l'enfant même très jeune... Dans les rhinites aiguës guérison d'autant plus rapide que le traitement est plus précoce. »

« Rhinites chroniques de l'enfant : il s'agit là, d'une affection particulièrement difficile à traiter par les moyens habituels. L'action du 314 S paraît donc satisfaisante puisque huit fois sur dix, elle entraîne la disparition de l'écoulement purulent. Dans six cas, le résultat s'est maintenu après arrêt du traitement. La persistance d'une rhinorrhée claire ne doit pas être considérée comme un échec. »

« Le bon effet anti-infectieux et anti-inflammatoire de la Fusafungine, l'absence d'incident thérapeutique, même chez le très jeune enfant et la facilité d'administration du médicament en font une thérapeutique de choix aux premiers âges de la vie. »

A notre avis, cependant, les expérimentations devraient être encore poursuivies pour autoriser, sans restriction, l'emploi de la Fusafungine chez le nourrisson, bien que, jusqu'à présent, aucun cas d'intolérance locale n'ait été constaté.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, la Fusafungine, base de la préparation 314 S, nous apparaît comme un produit dont la valeur est certaine. Le recul des années et l'abondance des observations confirment de tous côtés l'indiscutable efficacité de cet antibiotique local. La solution pour pulvérisations et installations nasales à 0, 50 % de principe actif avait fait, avant 1963, l'objet de 344 essais publiés, très concluants. Aujourd'hui, parallèlement à cette présentation, l'apparition d'une forme pressurisée en flacon aérosoliseur de poche, met à la portée du malade ambulatoire ce qu'un appareillage encombrant réservait volontiers à l'hospitalisé. L'intérêt de la médication s'en trouve encore renforcé par une application plus directe, plus profonde, et plus diffuse dans toutes les affections de la sphère O.R.L. et de l'arbre respiratoire. On dispose ainsi d'un antiseptique au spectre véritablement adapté à la flore nasale habituelle de ces régions : bactériostatique pour le streptocoque et bactéricide pour le staphylocoque notamment, dont les vertus anti-infectieuses se joignent à un pouvoir anti-inflammatoire important et très original, doux, progressif, sans effets secondaires, assurant un soulagement quasi immédiat et une guérison rapide.

De très faible toxicité, la Fusafungine prescrite depuis quelques années n'a entraîné à notre connaissance, l'apparition d'aucun accident de sensibilisation chez les malades ni d'aucune résistance directe ou croisée de la part des germes qui y ont été soumis.

Son champ d'application est extrêmement vaste puisque son emploi reste strictement local ; (son injection parentérale est, d'ailleurs, absolument sans danger mais le produit est dégradé par l'organisme).

Dans les rhinites aiguës, on obtient presque 100 % de succès : 51 guérisons sur 53 malades. Encore faut-il préciser que les deux échecs concernent des poussées aiguës sur fond de rhino-pharyngite chronique très ancienne, avec important délabrement muqueux. La tolérance est parfaite. La précocité du traitement permet de réduire sa durée dans de notables proportions. Il s'agit là d'une des meilleures indications de la Fusafungine.

Les rhinites chroniques, affections beaucoup plus tenaces, réagissent, dans l'ensemble, remarquablement bien, puisque l'on enregistre 80 % de résultats satisfaisants, compte tenu de la difficulté thérapeutique rencontrée dans ces indications. Là encore, tolérance excellente.

Sur quarante-huit sinusites aiguës, quarante-cinq succès. Le fait que nombre de ces résultats ont été obtenus grâce à l'aérosol seul, sans ponction, prouve la valeur de la conjugaison des effets anti-inflammatoires et antiseptiques du produit, débouchant la cavité, décongestionnant le méat pour y pénétrer. En injection *in situ* les résultats sont facilement spectaculaires.

Dans les sinusites chroniques, la Fusafungine pré- et post-opératoire se montre d'une grande utilité. Les phénomènes douloureux sont rapidement influencés, la tolérance est parfaite, l'action anti-infectieuse et anti-inflammatoire, remarquable. Sur treize cas, onze succès.

Les pharyngites aiguës, souvent associées aux rhinites constituent une bonne indication pour la Fusafungine : soulagement rapide, guérison quasi constante. Les pharyngites chroniques plus tenaces sont cependant améliorées dans une forte proportion : 78 % (55 succès sur 68 cas).

Les angines érythémateuses ou érythémato-pultacées, avec fièvre modérée, sans complication articulaire, ou rénale, traitées par la Fusafungine seule, sont guéries à 100 %, en cinq jours, ce qui se passe de commentaires. Les amygdalites chroniques sont, elles aussi, améliorées, de courtes cures, une à deux fois par mois, entretenant ordinairement cette amélioration. Lorsque les signes généraux ou le contexte clinique l'exigent, on entreprendra bien entendu une antibiothérapie générale, mais la Fusafungine apporte, en complément, un effet local des plus heureux.

Dans les laryngites, on enregistre 77 % de résultats satisfaisants. Les affections chroniques du larynx, comme partout ailleurs se révèlent plus tenaces que les atteintes aiguës, mais l'amélioration est, ici encore, très fréquente.

Pré- ou post-opératoire, le 314 S contribue efficacement à faciliter l'acte chirurgical et en assure les suites. 97 % des malades en témoignent. C'est donc un appréciable complément à l'intervention, bien supporté et de bonne diffusion.

Enfin, les cancéreux eux-mêmes bénéficient de la méthode et du produit. La Fusafungine n'agit pas sur la bronchorrhée des trachéotomisés et n'améliore que faiblement la radiomucite des irradiés, mais elle guérit l'infection, diminue l'expectoration, supprime la fétidité de l'haleine ; et la facilité de son administration ainsi que son arôme

agréable exercent un effet psychique heureux et des plus utiles chez ces malades inopérables.

A la limite de l'oto-rhino-laryngologie, les trachéo-bronchites aiguës ou chroniques sont également très favorablement influencées par les micronébulisations de Fusafungine. Celles-ci apportent un anti-infectieux de spectre large, bien toléré, agissant aussi bien sur la muqueuse bronchique que sur les foyers septiques plus haut situés qui réensemencent et entretiennent l'affection. Enfin l'action anti-inflammatoire de la préparation apporte son effet précieux sur l'hypersécrétion fréquente dans ces localisations.

L'emploi facile et agréable de la Fusafungine en micronébulisations, sa parfaite inocuité, sa bonne diffusion, en font recommander l'usage tout particulièrement chez les enfants, même très jeunes. Sans qu'il en soit besoin de prévoir une forme « Bébé » on peut même l'appliquer aux nourrissons. Les résultats sont très intéressants chez ces jeunes malades, souvent craintifs, où l'on doit préférer à tout autre, ce mode de traitement.

Sur un total de 448 observations de l'emploi exclusif du 314 S, nous avons 370 résultats satisfaisants, soit 82,5 % dont 194 résultats excellents et 154 bons résultats. On relève 78 résultats médiocres ou nuls.

Nous avons connaissance d'un très grand nombre de malades auxquels le 314 S a été administré, non plus seul, mais associé à une antibiothérapie générale. La plupart des cliniciens qui se sont intéressés à cette association entendent y demeurer fidèles car « les phénomènes inflammatoires et douloureux y sont plus rapidement influencés ». D'autre part, dans le cadre de toute aérosolthérapie, la Fusafungine nous paraît avoir toujours sa place au sein de « cocktails » antibiotiques divers. Son action anti-infectieuse, s'associe en effet, à ces derniers, en complétant le spectre et son action anti-inflammatoire y est irremplaçable.

La posologie usuelle à adopter pour le 314 S nous paraît s'établir à quatre à six séances par jour, à raison de quatre à cinq nébulisations par séance.

A cette dose, en résumé, nous pouvons écrire que :

1° Le traitement est d'une simplicité extrême, facile, agréable et accessible à tout malade ambulatoire.

2° La tolérance est parfaite, n'entraînant aucun accident de sensibilisation même chez les tout jeunes enfants.

3° Son efficacité est très remarquable par l'adaptation du spectre antibiotique aux germes rencontrés le plus fréquemment en O.R.L. et en pathologie bronchique, par la nette action anti-inflammatoire et anti-algique, et par l'étendue de ses indications.

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
AUBRY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. *Journal de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 2. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 3. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

4. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

5. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

6. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 7. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

8. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 9. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

10. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

11. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 12. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

13. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 14. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

15. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

16. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 17. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

18. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 19. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

20. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 21. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

22. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.
 23. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

24. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

25. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

26. *Revue de l'Association des Anciens Élèves de l'École Polytechnique*, 1888, p. 101.

- DYAR (M.T.). — *J. of Bacter.*, 1947, n° 53, p. 498.
- GINSBERG. — *J. of Immunol.*, 1955, n° 75, p. 430.
- GROUPE (V.R.) et coll. — *J. of Bacter.*, 1956, n° 72, p. 604.
- GUILLERM (M.). — *Ann. Pharm. Franç.*, 1960, n° 18, p. 542.
- HERRMANN (E.G.), ENGLE (J.C.) et PERLMAN (P.L.). — *Americ. J. Physiol.*, 1959, n° 197, p. 803.
- HINKY (I.). — *Gazette Médicale de France*, 1944, n° 61, p. 1619.
- HOTCHKISS (R.D.). — *Ann. N.Y. Acad. Scient.*, 1946, n° 46, p. 479.
- ISRAEL (R.). — *Pathol. Médic.*, t. III, chap. II : Bronchites.
- JOST (G.). — *Rapport d'Expertise Clinique*.
- KORDIC (P.) et all. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1952, n° 7, p. 67.
- LAROUDE (G.). — Sinusites. Possibilités et limites de l'action de la chimiothérapie et des antibiotiques. (*Semaine des Hôpitaux*, 1951, p. 29.)
- LEBEAU (P.) et JANOT (M.M.). — *Traité de pharmacie chimique*, 4^e édition, 1956, t. II, p. 198.
- LEMAIRE (A.) et coll. — *C.R. Soc. Biol.*, 1941, n° 135.
- LUSTIG (J.). — L'évolution bactériologique des infections en O.R.L. (*J. de Méd. et Chir. Prat.*, février 1960, t. 113, p. 111.)
- MADURO et LUDMER. — Les aérosols en O.R.L. (*Annales O.R.L.*, 1949, p. 226.)
- MASPETIOL (R.). — *Rapport d'Expertise Clinique*.
- MASPETIOL (R.) et FLEURY. — Aérosols en O.R.L. (*Gazette Médicale*, février 1950, 57, n° 4, p. 179.)
- MASSON (H.). — Contribution à l'étude d'un nouvel antibiotique : la Fusafungine, dans le domaine de l'oto-rhino-laryngologie. (*Revue de Laryngologie*, janvier-février 1954, n° 1-2.)
- Nouvelle contribution à l'étude d'un nouvel antibiotique dans le domaine de l'oto-rhino-laryngologie. (*Le Génie Médical*, novembre-décembre 1952, p. 7.)
- Contribution à l'étude d'un aérosol de Fusafungine dans le domaine de l'O.R.L. (*Gazette Médicale de France*, novembre 1963, n° 22, p. 3567.)
- MEIER (R.), SCHULER (W.), DESAULLES (P.). — *Experientia*, 1950, n° 6, p. 400.
- PIQUET (J.J.). — Expérimentation clinique du 314 S. (*Semaine des Hôpitaux*, 39^e année, décembre 1963, n° 10, pp. 635-636.)
- PIQUET (J.) et PIQUET (J.J.). — Les nouveaux aspects de la pathologie O.R.L. depuis l'emploi des antibiotiques. (*Lille Médical*, 1962, VII, p. 98.)

PORTMANN. — Expérimentation clinique du 314 S. (Bordeaux.)

PORTMANN (M.) et GRIMALDI. — *Formulaire Oto-Rhino-Laryngologique d'Aérosol-thérapie*, p. 50.

SCHMITT (H.). — Etude de l'activité anti-inflammatoire de la Fusafungine. (*Rapport d'Expertise*.)

The Merck Index, 2^e édition, 1960, p. 345.

VALENTIN (L.). — Contribution à l'étude de la valeur actuelle des substances antibiotiques en oto-rhino-laryngologie. (*Thèse*, Paris, 1952.)

VALKO (E.I.). — *Ann. N.Y. Acad. Scient.*, 1946, n° 46, p. 451.

VALKO (E.I.) et DUBOIS (A.S.). — *J. of Bacter.*, 1944, n° 47, p. 15.

